Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg 1958

Direktor: Prof. Dr. J. Ströder

UNTERSUCHUNGEN ZUR BLUTGERINNUNG

BEI LEUKOSEN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ingrid Hoffmann

aus Brünn

Würzburg 1958

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153524_0322

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. J. Ströder

UNTERSUCHUNGEN ZUR BLUTGERINNUNG

BEI LEUKOSEN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ingrid Hoffmann

aus Brünn

Würzburg 1958

Referent: Professor Dr. W. Künzer

Korreferent: Professor Dr. J. Ströder

Tag der Promotion: 20. 6. 58

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

MEINEN LIEBEN ELTERN

Inhaltsverzeichnis:

		Seite
I. Einleitung:	Die Ätiologie der hämorrhagischen Diathese bei Leukosen.	
	Störungen:	
	1. im Plättchenapparat	1
	2. in der Gefäßfunktion	2
	3. im plasmatischen Gerinnungssystem	3
II. Methodik:	1. Der Heparintoleranztest	8
	2. Die Rekalzifizierungszeit	9
	3. Der Quickwert	9
	4. Die Aktivität der Faktoren:	
	a) Faktor V	9
	b) Faktor VII	9
	c) Prothrombin	10
	5. Der Prothrombinverbrauch im Serum	10
	6. Der Thromboplastin-Generation-Test	10
	7. Die Antithrombinzeit	12
	8. Die Fibrinogenkonzentration und fibrinolytische Aktivität	12
III. Ergebnisse:	A) Bei Erwachsenen	
	I. Bei chronischer lymphatischer Leukämie	13
	II. Bei Lymphoretikulose	17
	III. Bei chronischer myeloischer Leukämie	18
	IV. Bei akuter myeloischer Leukämie	23
	Zusammenfassung der Ergebnisse beim erwachsenen Leukämiker	27
	B) Bei Kindern mit unreifzelliger Leukose	29
	Zusammenfassung der Ergebnisse bei Kindern mit unreifzelliger Leukose	41
IV. Diskussion:	1. Die pathologischen Veränderungen im plasmatischen Gerinnungssystem beim erwachsenen Leukämiker	44
	2. Die pathologischen Veränderungen im plasmatischen Gerinnungssystem bei der Leukose des Kindes	47
V. Zusammenfassung:		49
VI. Tabellen:		51
VII. Literaturverzeichnis:		56

I. Einleitung:

Bereits 1925 machen MINOT und BUCKMAN (30) auf Blutungen bei Leukämie aufmerksam. Diese neben der Infektion gefährlichste Komplikation einer Leukose gewinnt mit dem Ansteigen der Erkrankungsziffer in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung, worauf besonders FARBER und KLEIN (16) hinweisen. Neben eingehenden Beschreibungen über das zeitliche Auftreten und den häufigsten Sitz dieser Blutungsübel - verwiesen sei auf die Arbeit von CHEVALLIER (9) anhand von 168 Fällen bei chronischer myeloischer Leukämie - ist man vor allem bemüht, die Ätiologie der hämorrhagischen Diathese bei den Leukosen zu erfassen.

Blutplättchen

quantitativer Thrombozytendefekt

Man glaubte die Thrombozyten ursächlich verantwortlich machen zu können und sah in einer Thrombozytopenie den wesentlichen Faktor für das Blutungsübel. MINOT und BUCKMAN (30) beschäftigten sich eingehend mit der Plättchenzahl bei Leukosen. Sie fanden bei chronisch lymphatischen und akut myeloischen Leukämikern in der Regel bei bestehenden Blutungen eine erhebliche Plättchenverminderung. CROIZAT und FAVRE-GILLY (12) sahen bei 12 von 13 untersuchten Patienten mit Blutungsübeln im Verlauf der Leukämie eine typische Thrombopenie. SALOMONSEN (42) sprach von hämorrhagischer Diathese thrombopenischer Natur bei akuten Leukosen. OPITZ und WEICKER (32) verwiesen auf Störungen im Plättchenapparat. FREEMAN (2o) bestätigte bei akuten Leukosen mit Blutungsübeln eine damit einhergehende Plättchenverminderung auf 50 bis 60 000. Die niedrige Thrombozytenzahl soll nach seiner Ansicht fördernd auf die Blutungsneigung einwirken, sei jedoch sicher nicht als einziger ätiologischer Faktor anzusprechen.
Nach den Beobachtungen von MARX (29) dürften außer einer Plättchenverminderung Taxisstörungen der Thrombozyten von gewisser Bedeutung beim Auftreten von Blutungen bei Leukosen sein. Durch die zahlreichen Leukozyten würden die Plättchen von ihrem normalen Strömungsort abgedrängt und könnten keine hinreichende Abdichtung der lädierten Gefäßwand bewirken.
In ihrer Studie über das Auftreten von Blutungen bei throm-

bopenischen Leukämikern (Plättchenzahl unter 60 000 pro cmm) zeigten FREEMAN und BUCKLEY (19), daß bei afebrilem Verlauf trotz niedriger Plättchenzahl Blutungen oft ausbleiben, während bei 90% der Patienten mit hämorrhagischer Diathese Fieber zu beobachten war. Die als Folge der sekundären Infektion erhöhten Serumpolysaccharide sollen nach Ansicht dieser Autoren zu einer stärkeren Durchlässigkeit der Gefäße führen, welche durch die in geringer Zahl vorhandenen Plättchen nicht mehr geschützt werden. Im Gegensatz dazu fanden STEFANINI und DAMESHEK (49) bei thrombozytopenischen Leukämikern Blutungen ohne Fieber und erhöhten Serumpolysaccharidspiegel.

PERRY (35) sah in Übereinstimmung mit früheren Arbeiten (30, 49) keine konstante Beziehung zwischen Plättchenzahl und hämorrhagischer Diathese. Nach seinen Beobachtungen zeigten Patienten mit normaler oder erhöhter Plättchenzahl Blutungen, während bei einer chronischen lymphatischen Leukämie mit einer Thrombozytopenie von 63 000 niemals Blutungen auftraten. Um gerade in jenen Fällen ohne Übereinstimmung zwischen Plättchenzahl und Blutungsneigung vorwärts zu kommen, erwog man die Möglichkeit eines qualitativen Plättchendefekts. STEFANINI und DAMESHEK (49) sprachen bereits von qualitativ minderwertigen Thrombozyten bei Leukosen, konnten jedoch für diese Annahme keinen Beweis erbringen. PERRY (35) prüfte die funktionelle Aktivität der Plättchen beim Leukämiker mit Hilfe des Thromboplastin-Generation-Tests. Bei 16 von 18 untersuchten Patienten mit Blutungsübeln erhielt er einen pathologischen Ausfall und somit den Beweis eines qualitativen Plättchendefekts (Thrombozytenfaktor 3).
QUAISER (37) befaßte sich mit morphologischen Veränderungen der Plättchen im Verlauf der Leukose. Er beobachtete hochgradige degenerative Veränderungen der Thrombozyten mit vielfach völligem Fehlen des Granulomers und machte diese Erscheinung für die Blutungsneigung des Leukämikers verantwortlich.

qualitativer Thrombozytendefekt

Schon früher versuchte man Blutungen bei normaler oder sogar erhöhter Plättchenzahl, wie es bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie zu beobachten war, mit Gefäßschäden infolge Anoxämie und leukämischer Infil-

Gefäße

tration zu erklären (30). Doch dies konnte nach den Beobachtungen von FORKNER (17) nur gelegentlich und nicht grundlegend für das Zustandekommen der hämorrhagischen Diathese erachtet werden. MARX (29) griff die ursächliche Bedeutung einer Läsion der Gefäße wieder auf. Nach seiner Ansicht sind erhöhte Fragibilität und Permeabilität teilweise auch leukämische Wandinfiltrationen bei leukämischen Blutungen mitbestimmend. Besonders bei Entzündungsvorgängen würde durch Entzündungsstoffe wie Leukotoxin und Exsudin die Gefäßdichte erheblich herabgesetzt, sodaß Spontanblutungen auftreten könnten.

Plasmatisches Gerinnungssystem

Fibrinogenkonzentration

In einigen Fällen scheinen ein verminderter Fibrinogengehalt sowie eine erhöhte fibrinolytische Aktivität von Wichtigkeit zu sein. RISAK (40) berichtete 1935 über eine beträchtliche Fibrinogenopenie bei drei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und schweren hämorrhagischen Symptomen. CROIZAT und FAVRE-GILLY (12) fanden nur in einem Fall von 13 untersuchten Leukämikern mit hämorrhagischer Diathese einen verminderten Fibrinogenwert. BARDET (2) konnte bei drei von 47 Patienten mit akuter Leukämie eine Fibrinogenopenie feststellen. GIRAUD und Mitarbeiter (21) PISCIOTTA und SCHULZ (36), COOPERBERG und NEIMAN (1o) schilderten Einzelfälle mit akuter myeloischer Leukämie, in deren Verlauf schwerste hämorrhagische Symptome auftraten. Für die hierbei bestehende Fibrinogenopenie machten sie Fibrinolysine verantwortlich. Im Gegensatz dazu fand PERRY (35) in keinem Fall Anzeichen einer gesteigerten fibrinolytischen Aktivität. SOULIER (47) beobachtete keine Hypofibrinämie. CROIZAT und BLANC (11) machten sogar auf einen erhöhten Fibrinogenspiegel bei Leukosen aufmerksam. Bei bestehenden Blutungsübeln war er jedoch erniedrigt und nach ihrer Ansicht zusammen mit einem verminderten Prothrombingehalt der Ausdruck einer latenten Hepatopathie.

Antikoagulantien

Kreisenden Antikoagulantien soll, einigen Autoren zufolge, eine gewisse Bedeutung beim Auftreten des Blutungsübels im Verlauf der Leukose zukommen. DE NICOLA und MAZZA (14) fanden bei einem Leukämiker mit hämorrhagischer Diathese eine erhöhte Antithrombinaktivität. Nach der Darstellung der Autoren handelt es sich um das nach SEEGERS (46) als Antithrombin III, nach QUICK (38) als Albumin X

bezeichnete eigentliche Antithrombin, welches Thrombin in die inaktive Vorstufe, das Metathrombin, überführt. VOLKERT und HERTEL (53) berichteten über eine von ASTRUP und DARLING (1) beschriebene variable Komponente des Antithrombinkomplexes, die wie Heparin wirkt und bei einigen Leukämikern im erhöhten Antithrombinspiegel + zum Ausdruck kommt. Ihre Beobachtungen bringen sie jedoch nicht in Verbindung mit dem Auftreten von Blutungen. BARNARD (3) nahm bei Leukosen mit Blutungsübeln eine Hyperheparinämie an, da er bei dieser Erkrankung ein ähnliches Gerinnungsverhalten wie nach Heparingaben sah.
Bakteriellen Polysacchariden von Kulturen bestimmter Bakterien (Friedländerbakterium) schrieb FREEMAN (18) eine heparinähnliche Wirkung zu. Diese soll nach seiner Ansicht im Plasma von Patienten mit akuter Leukämie und Thrombopenie erhöht sein. Nähere Angaben über das Vorliegen von Blutungsübeln fehlen. Der vom gleichen Autor (2o) bei Leukämikern durchgeführte Heparin-Protamin-Test nach ALLEN zur Erfassung heparinähnlicher Substanzen zeigte in seinem Ausfall jedoch keine Beziehung zum Auftreten von Blutungen. Im Gegensatz zu obigen Aufassungen fand SOULIER (47) im Plasma des Leukämikers keine Substanz vom Typ des Heparins. Diese Beobachtung konnte MARX (29) bestätigen. PERRY (35) stellte nur bei einem Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie ein kreisendes Antikoagulans fest. Nähere Angaben über die Art der gerinnungshemmenden Substanz fehlen.

In letzter Zeit tauchte erneut die Frage nach einer möglichen Störung der an der Gerinnung wesentlich beteiligten Faktoren bei Blutungsübeln des Leukämikers auf.

Quickwert

Schon 1916 nahmen MINOT und DENNY (31) bei Leukosen eine verminderte Prothrombinkonzentration an. SCANLON und Mitarbeiter (45) fanden 1939 bei 3 Patienten mit akuter Leukämie einen erniedrigten Prothrombingehalt. CHENEY (8) machte auf eine durch Vitamin K Gaben nicht zu beeinflussende Hypoprothrombinämie bei Leukosen aufmerksam. Ein Jahr später wurde der Befund eines Prothrombinmangels bei chronischer myeloischer Leukämie von THORDARDSON (52) be-

---

+ Es handelt sich anscheinend um den von SEEGERS (46) als Antithrombin II bezeichneten Heparin-Kofaktor, mit dem zusammen Heparin die Gerinnung des Blutes verhindert.

stätigt. SOULIER (47) fand den Prothrombingehalt bei 11 von 13 untersuchten Leukämikern auf durchschnittlich 52% erniedrigt. Nach OSECENSKAJA (33) war eine verringerte Prothrombinbildung bei chronisch myeloischen Leukämikern deutlicher ausgeprägt als bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie. CROIZAT und BLANC (11) machten auf einen tiefen Prothrombinspiegel aufmerksam.+ Einen ausführlichen Bericht über Störungen in der zweiten Gerinnungsphase bei Leukosen gaben SAMAMA und COLOMBANI (43). Sie bestimmten den Quickwert und die Faktoren V, VII und Prothrombin bei 41 Leukämikern. Bei chronischer lymphatischer Leukämie fanden sie den Quickwert nur selten pathologisch. Häufiger war er bei chronisch myeloischen Formen und in fast allen Fällen bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erniedrigt. Bestimmend für einen pathologischen Quickwert war nach ihren Untersuchungen vor allem ein Faktor V Defizit, häufig ein erniedrigter Faktor VII, nur selten eine verminderte Prothrombinaktivität. Nicht bei allen erwachsenen Leukämikern mit Blutungsübeln fielen nach ihrer Beobachtung die Bestimmungen pathologisch aus.

Faktor V

Eine verminderte Faktor V Aktivität bei Leukosen erwähnte 1950 BRAMBEL (5), dieselben Erfahrungen machte STEFANINI (48) 1951 bei akuter Leukämie. 1952 berichtete MARX (28) in seiner Studie über die Bedeutung verminderten Acceleratorpotentials für das Entstehen von Hämorrhagien über symptomatische Hypoproaccelerinämie bei Leukosen. DEL BONO und PASERO (13) bestätigten ein Faktor V Defizit.

FaktorVII Prothrombin

Angaben über erniedrigte Faktor VII-und Prothrombinwerte bei Leukosen fanden wir bei MARX (29).

Für eine Verminderung der Gerinnungsfaktoren werden ursächlich meist Leberfunktionsstörungen angegeben. Interessant erscheint daher die Ansicht von MARX (29), der den von MARTIN und ROKA (27) in Leukozyten beobachteten temperaturlabilen Antithrombinsubstanzen eine gewisse Bedeutung bei Störungen im Gerinnungsverhalten beimißt.

+ Es handelt sich bei den obigen Untersuchungen wahrscheinlich in jedem Fall um die Ermittlung des Quickwerts und nicht der Prothrombinaktivität. Nach der heutigen Auffassung ist der mit Hilfe der Quickschen Methode ermittelte Wert kein Maß für Prothrombin allein, sondern erfaßt die Aktivitäten von Prothrombin und der Acceleratorfaktoren V und VII.

Prothrombinverbrauch

Mit Hilfe des Prothrombinkonsumptionstestes suchten einige Autoren Störungen in der ersten Gerinnungsphase zu erfassen. SOULIER (47), BASERGA und DE NICOLA (4), CROIZAT und BLANC (11), BRICHTA und Mitarbeiter (6) fanden pathologische Prothrombinrückstände nach 24 Stunden im Serum des Leukämikers und damit Störungen im Prothrombinverbrauch.

Thromboplastinbildende Faktoren

Über das Verhalten der thromboplastinbildenden Faktoren bei Leukosen liegen kaum Berichte vor. MARX (29) beobachtete eine Verminderung der serumständigen Thrombokinasefaktoren bei chronischer myeloischer Leukämie; er erwähnte jedoch nicht die Aktivität von Faktor VIII bei Leukosen.

Während vorstehende Autoren Angaben über Störungen der an der Gerinnung beteiligten Faktoren beim erwachsenen Leukämiker machten, wurde beim Kind die mögliche Bedeutung der Gerinnungsfaktoren beim Auftreten von Blutungen im Verlauf der Leukose kaum erwähnt.
Im Folgenden seien zusammenfassend die bis jetzt bestehenden Auffassungen über die für das Blutungsübel bei kindlichen Leukämikern in Frage kommenden Ursachen aufgezeigt.

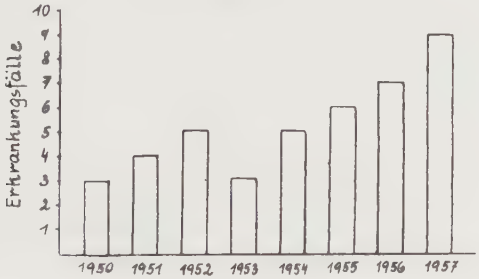
Verhältnisse beim Kind

Die oft schwerste hämorrhagische Diathese im Verlauf der Leukose des Kindes wird heute in erster Linie der meist vorhandenen Thrombopenie zugeschrieben (OPITZ und WEICKER (32), SALOMONSEN (42)).
FREEMAN und BUCKLEY (19) sahen bei thrombopenischen kindlichen Leukämikern in 90% der Fälle nur dann Blutungsübel, wenn Fieber auftrat und als Folge der sekundären Infektion die Serumpolysaccharide erhöht waren.
QUAISER (37) beschäftigte sich eingehend mit morphologischen Plättchenveränderungen bei der Leukämie im Kindesalter und meinte in den hochgradig geschädigten Thrombozyten die Ursache für das Auftreten des Blutungsübels beim Kind gefunden zu haben.
Für einige Fälle schwer beeinflußbarer Blutungen bei älteren leukämischen Kindern machten STRÄßLE und WINTERSTEIN (50) eine Fibrinolyse ursächlich verantwortlich.
FREEMAN (18) fand bei Kindern mit akuter Leukämie bakterielle Polysaccharide mit heparinähnlicher Wirkung im Plasma erhöht. Nähere Angaben über die Beziehung zum Auftreten von Blutungsübeln fehlen. Der gleiche Autor (20) beobach-

tete jedoch sowohl bei blutenden als auch bei nicht blutenden Kindern mit akuter Leukose heparinähnliche Substanzen, die er mit Hilfe des Heparin-Protamin-Tests bestimmen konnte. Ferner sah FREEMAN keine Abhängigkeit zwischen Blutungen und Verhalten des Quickwerts. Dies ist die einzige Angabe über Quickwertbestimmungen bei leukämischen Kindern. Das Verhalten der Aktivitäten von Prothrombin, der Acceleratorfaktoren V und VII, sowie der thromboplastinbildenden Faktoren wurde bei der Leukose des Kindes nicht erwähnt.

Wir machten es uns daher zur Aufgabe, veranlaßt durch das beträchtliche Ansteigen kindlicher Leukosen mit schwersten hämorrhagischen Diathesen in letzter Zeit, die Aktivität der Gerinnungsfaktoren Faktor V, Faktor VII, Prothrombin, Antihämophiles Globulin und Christmasfaktor eingehend zu prüfen. Außerdem untersuchten wir in einigen Fällen die Antithrombinaktivität und bestimmten den Fibrinogengehalt und die fibrinolytische Aktivität.

Leukosehäufigkeit an der Universitäts-Kinderklinik Würzburg in den Jahren 1950-1957.



II. Methodik:

Als Untersuchungsmaterial diente uns ein Krankengut von 36 Patienten:

15 Erwachsene: 5 chronische lymphatische Leukämien,
1 Lymphoretikulose,
5 chronische myeloische Leukämien,
4 akute myeloische Leukämien.

21 Kinder mit unreifzelligen Leukosen.

Zur Durchführung der Teste stand uns ein Wasserbad mit einer konstan-

ten Temparatur von 37° zur Verfügung. Für unsere Versuche verwendeten wir Venenblut, wobei 10 ccm Natriumzitratblut (im Verhältnis 1:10 mit 3,8% Natriumzitricum-Lösung versetzt) und 3 ccm Nativblut benötigt wurde.

Bei den meisten Patienten wurde im Zitratvollblut

1. der Heparintoleranztest und
2. die Rekalzifizierungszeit bestimmt,

bei allen Leukämikern im Plasma

3. der Quickwert, sowie
4. die Aktivität der Faktoren
   a) Faktor V
   b) Faktor VII und
   c) Prothrombin ermittelt.

Das Serum diente zur Erfassung

5. der Prothrombinkonsumption.

In der Mehrzahl der Fälle führten wir

6. den Thromboplastin-Generation-Test, bei einigen Patienten
7. Antithrombinbestimmungen durch.
8. Die Fibrinogenkonzentration und die fibrinolytische Aktivität prüften wir bei mehreren erwachsenen Leukämikern.

Im einzelnen gestalteten sich die Untersuchungen folgendermaßen: Das am Krankenbett nach den üblichen Kautelen entnommene Venennativblut wurde zur Serumgewinnung 24 Stunden bei Zimmertemparatur stehen gelassen, während uns das frisch entnommene Venenzitratblut zur sofortigen Bestimmung folgender Teste zur Verfügung stand.

1. Den Heparintoleranztest zur Ermittlung der Heparintoleranzzeit, nach SIGG " eine Gerinnungsbestimmung im Zeitlupentempo ", führten wir nach Angaben von MARBET und WINTERSTEIN (24) im Vollblut unter Verwendung der kleinen Heparinmenge von 0,2 IE pro ccm durch. Bei 37° fügten wir bei gleichzeitigem in Gang setzen einer Stoppuhr 0,5 ccm frisch entnommenem Venenblut 0,5 ccm einer stets frisch bereiteten Heparinchlorkalziumlösung+ bei. Nach dreimaligem Umkippen beließen wir das Gemisch eine Minute im Wasserbad, um nach je 15 Sekunden durch Neigen des Gläschens bis zur Horizontalen den Endpunkt der Gerinnung zu erfassen. Dieser war erreicht, wenn das Gläschen um

---

+ Die Herstellung der Heparinchlorkalziumlösung bei Verwendung von Liquemin "ROCHE" (5 000 IE Heparin pro ccm) erforderte folgende Verdünnungen:
0,2 ccm Liquemin zu 9,8 ccm aqua dest. ergab 100 IE Heparin pro ccm, davon 0,2 ccm zu 9,9 ccm m/40 $CaCl_2$ ergab 1 IE Heparin pro ccm, davon 2 ccm zu 8 ccm m/40 $CaCl_2$ ergab 0,2 IE Heparin pro ccm.

180° gedreht werden konnte, ohne daß Blut ausfloß. Für Normalblut fanden wir in Übereinstimmung mit Literaturangaben (MARBET und WINTERSTEIN) eine Heparintoleranzzeit von 135 Sekunden.

2. Bei der Ermittlung der Rekalzifizierungszeit nach HOWELL (23) wurde zu 0,5 ccm Zitratblut 0,5 ccm vorgewärmte m/40 Chlorkalziumlösung unter gleichzeitigem in Gang setzen einer Stoppuhr zugefügt. Zur Durchmischung wurde das Röhrchen dreimal gekippt und dann 30 Sekunden im Wasserbad belassen. Anschließend wurde in Abständen von 10 Sekunden das Röhrchen herausgenommen und geneigt bis Gerinnung eingetreten war. Bei Normalblut lag die Rekalzifizierungszeit zwischen 90 und 120 Sekunden, was wiederum mit Literaturangaben (MARBET und WINTERSTEIN) übereinstimmte.

Aus dem restlichen Zitratblut gewannen wir durch 5 Minuten langes Zentrifugieren bei 3 000 Umdrehungen Plasma, mit welchem wir die weiteren Bestimmungen durchführen konnten.

3. Der Quickwert (39) wurde ermittelt, indem wir zu 0,1 ccm Plasma die gleiche Menge, nämlich 0,1 ccm erwärmte Chlorkalziumlösung und 0,1 ccm Thromboplastinlösung "ROCHE" unter in Gang setzen einer Stoppuhr zufügten und am ersten Auftreten eines Fibrinfadens den Gerinnungseintritt bestimmten. Die gewonnenen Gerinnungszeiten wurden anhand von Quickschen Eichkurven interpretiert und nur solche Plasmen als anomal bezeichnet, die weniger als 70% der Normalaktivität aufwiesen. Wir erfaßten mit dem Quickwert den Komplex Faktor V, Faktor VII und Prothrombin.

4. Zur Ermittlung der Aktivitäten von Proaccelerin, Proconvertin und Prothrombin verwendeten wir 33%iges Plasma (im Verhältnis 1:3 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt).

a) Faktor V Aktivität: Wir arbeiteten nach dem Prinzip der Einstufenmethode nach Angaben von MARBET und WINTERSTEIN (26). Das zu untersuchende Plasma, (0,1 ccm der Plasmaverdünnung 1:3) versetzten wir mit einem konstanten Überschuß an Prothrombin und Faktor VII in Form von 0,1 ccm Faktor V freiem Reagenz, sowie 0,1 ccm Thromboplastin- und 0,1 ccm m/40 Chlorkalziumlösung. Faktor V freies Reagenz stellten wir aus Menschenoxalatplasma durch längeres Lagern bei +4°C her.

b) Faktor VII Aktivität: Nach Angaben von MARBET und WINTERSTEIN (25) wurde zu 0,1 ccm der Plasmaverdünnung 1:3 0,1 ccm Thromboplastin, 0,1 ccm Chlorkalziumlösung und 0,1 ccm Reagenz Ro 1-8497/1, in 1 ccm Michaelispuffer gelöst, zugesetzt. Dieses Reagenz der Fa. Hoffmann La Roche stellt ein nach besonderem Verfahren hergestelltes,

Faktor VII armes Rinderplasma dar und dient als Prothrombin- und Faktor V Quelle.

c) Zur Bestimmung der Prothrombinaktivität fügten wir 0,1 ccm prothrombinfreies Reagenz zusammen mit 0,1 ccm Thromboplastin und 0,1 ccm m/40 Chlorkalziumlösung dem zu untersuchenden 33%igen Plasma (0,1 ccm) bei. Prothrombinfreies Reagenz stellten wir selbst her. Rinderoxalatplasma wurde mit $BaSO_4$ versetzt, wobei eine Adsorbtion der Faktoren Prothrombin, Faktor VII und Faktor IX erreicht wurde. Zur Anreicherung von Faktor VII wurde Menschenserum zu gleichen Teilen zugefügt.
Am Auftreten des ersten Gerinnungsfadens bestimmten wir den Gerinnungseintritt, wobei die beobachtete Gerinnungszeit ein Maß für die Aktivität des jeweils zu untersuchenden Faktors gab. Die Auswertung der erhaltenen Gerinnungszeiten erfolgte anhand von Standardkurven, die für den Quickwert und die einzelnen Faktoren aufgestellt wurden. Der Quickwert und die Aktivität von Prothrombin und Faktor V wurde bei weniger als 70% als pathologisch angesehen, während Faktor VII erst bei Werten unter 60% als anomal galt.

5. Wir ermittelten die Prothrombinkonsumption im Serum nach 24 Stunden, indem wir den Prothrombingehalt im Serum bestimmten. Zu 0,1 ccm einer 33%igen Serumverdünnung (Serum im Verhältnis 1:3 mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt) fügten wir 0,1 ccm prothrombinfreies Testplasma, 0,1 ccm Thromboplastin und 0,1 ccm m/40 Chlorkalziumlösung. Die erhaltenen Gerinnungszeiten wurden anhand der Prothrombinstandardkurve in % abgelesen und ein Serumprothrombingehalt von 0 bis 3% als Zeichen einer normalen Prothrombinkonsumption angesehen.

6. Um die Aktivität der thromboplastinbildenden Faktoren näher zu verfolgen, führten wir den Thromboplastin-Generation-Test in der Modifikation von WINTERSTEIN, MARBET und STRÄBLE (54) durch. Ehe wir an die Durchführung der Bestimmungen gehen konnten, mußten wir uns die dazu notwendigen Reagenzien herstellen. Als Ausgangsmaterial diente Normal- und Patientenzitratplasma.

a) Zur Herstellung von $Al(OH)_3$-Plasma wurden 2 ccm Normalzitratplasma und 2 ccm Patientenzitratplasma zweimal mit je 0,1 ccm Aluminiumhydroxyd Suspension ungefähr eine Minute lang verrührt und hierauf 15 Minuten bei 3 000 Umdrehungen zentrifugiert. Dadurch wurde eine Adsorbtion von Faktor II, VII und IX erreicht.

b) Das Serum stellten wir aus Plasma in Gegenwart von Thromboplastin her. Dadurch erreichten wir, daß in allen Fällen ein pro-

thrombinfreies Serum erhalten wurde und keine Störungen durch wanrend der Inkubationszeit auftretendes Thrombin die Genauigkeit der Bestimmungen gefährden konnten. 2 ccm Normal- bzw. Patientenzitratplasma wurde nach Zusatz von 0,2 ccm Thromboplastin und 1,8 ccm Chlorkalziumlösung bei 37° solange mit einem Glasstäbchen verrührt, bis sich kein Fibrin mehr abschied und hierauf bei 37° eine Stunde stehen gelassen. Wir prüften die Brauchbarkeit der erhaltenen Reagentien für den Thromboplastin-Generation-Test indem wir 0,1 ccm Serum mit 0,1 ccm $Al(OH)_3$ Plasma, 0,1 ccm Thromboplastin und 0,1 ccm m/40 Chlorkalziumlösung bei 37° vermischten. Innerhalb fünf Minuten durfte keine Gerinnung eintreten.

c) Als Substratplasma diente uns normales, nicht mehr als 12 Stunden altes Zitratplasma, das durch 15 Minuten langes Zentrifugieren von Zitratblut bei 3 000 Touren gewonnen wurde.

d) Wir verwendeten den Plättchenextrakt der Fa. Hoffmann La Roche. Es handelt sich um einen aus Zitrat-Rinderblut hergestellten Plättchenextrakt (Ro 1-8791). Die Ampulle mit 90 mg wurde in 12 ccm aqua dest. gelöst.

Faktor VIII Bestimmung, Bestimmung der Aktivität des $Al(OH)_3$ Plasmas an antihämophilem Globulin.

Wir verdünnten Patienten $Al(OH)_3$-Plasma im Verhältnis 1:20 und Normalserum im Verhältnis 1:5 mit Veronalpuffer. Zu je 0,5 ccm dieser Verdünnung mischten wir 0,5 ccm Plättchenextrakt und setzten bei Zugabe von 0,5 ccm m/40 Chlorkalziumlösung eine Stoppuhr in Gang. Während wir das Inkubationsgemisch bei 37° beließen, stellten wir 6 Röhrchen mit je 0,1 ccm Substratplasma ins Wasserbad. Nach 5 Minuten Inkubationszeit wurde dem Inkubationsgemisch mittels einer Tuberkulinspritze 0,1 ccm entnommen, dazu 0,1 ccm m/40 Chlorkalziumlösung aufgesaugt und dem Substratplasma beigegeben. Zugleich wurde Stoppuhr 2 in Tätigkeit gesetzt. Das Auftreten eines Fibrinfadens am Platinhäkchen zeigte die eingetretene Gerinnung an. Nach weiteren drei Minuten und hierauf in Abständen von zwei Minuten wiederholten wir den Vorgang, wobei die Bestimmungen solange durchgeführt wurden, bis die Gerinnungszeiten im Substratplasma kein weiteres Absinken zeigten. Anhand der kürzest beobachteten Plasma-Thromboplastinzeit wurde mit Hilfe der Standardkurve die Aktivität des $Al(OH)_3$ Plasmas in % der Norm abgelesen.

In ähnlicher Weise gingen wir bei der Ermittlung der Serumaktivität (Faktor IX Bestimmung) vor.

Wir stellten das Inkubationsgemisch bestehend aus 0,5 ccm Patienten-Serum (im Verhältnis 1:20 mit Veronalpuffer verdünnt), 0,5 ccm $Al(OH)_3$

Normalplasma (im Verhältnis 1:5 mit Veronalpuffer versetzt), 0,5 ccm Plättchenextrakt und 0,5 ccm m/40 Chlorkalziumlösung her und bestimmten im Substratplasma die Gerinnungszeiten. Der kürzeste Wert wurde auf der Serumstandardkurve abgelesen.
Werte unter 70% sowohl an Faktor VIII- wie Faktor IX Aktivität bezeichneten wir als anomal.

7. Zur Antithrombinbestimmung im Plasma verwendeten wir 10 mg Antithrombinreagenz "ROCHE", das in 5 ccm aqua dest. N.I.H.-Einheiten pro ccm enthielt. Zu 0,2 ccm Plasma wurden 0,2 ccm Antithrombinreagenz zugesetzt und am Auftreten des ersten Fibrinfadens die Gerinnungszeiten bestimmt. Als normalen Durchschnittswert fanden wir 14,7 Sekunden mit einer Schwankungsbreite von 16,0 und 13,0 Sekunden.

8. Zur Ermittlung der Fibrinogenkonzentration, sowie der fibrinolytischen Aktivität wurden, nach Angaben von STRÖDER und KÜNZER (51), 0,5 ccm Plasma mit 4,0 ccm Michaelispuffer und 0,25 ccm Antithrombinreagenz versetzt, worauf sofort Gerinnung eintrat. Von jeder Bestimmung wurden vier Ansätze gemacht und diese bei 37° inkubiert. Je zwei Ansätze dienten nach einstündiger Bebrütung zur Ermittlung des Fibrinogenwertes, die beiden restlichen zur Fibrinolysebestimmung nach 24 stündiger Bebrütung. Jeder Ansatz wurde auf eine Nutsche gegeben, welche mit stickstoffreiem Filterpapier belegt war und mit aqua dest. bis zum Ende jeglicher Schaumbildung gut gespült. Danach haftete das Gerinnsel in dünner Schicht auf dem Filterpapier. Nachwaschen auf der Nutsche erfolgte mit Alkohol, Äther und Azeton. Anschließend wurde das Filter mitsamt dem anhaftenden Fibrin verascht und der Stickstoffgehalt nach KJELDAHL bestimmt. Der jeweilige Fibrinogengehalt errechnete sich aus dem Kjeldahlwert durch Multiplikation mit dem Faktor 6,25. Bei gesunden erwachsenen Personen lag die Fibrinogenkonzentration im Durchschnitt bei 200 mg pro 100 ccm. Der Fibrinogenabfall nach 24 stündiger Bebrütung konnte bei 60 mg pro 100 ccm als normal betrachtet werden. Dieser Wert entspricht einem Fibrinolysegrad von 30%.

III. Ergebnisse:

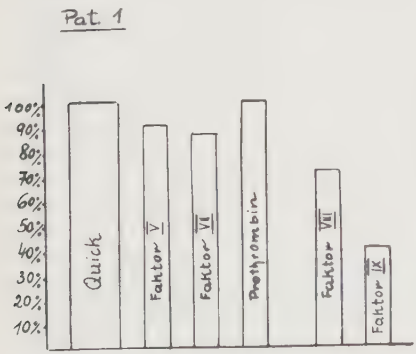
A. Bei Erwachsenen:+

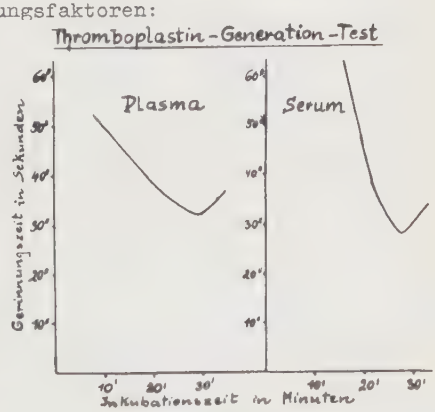
I. Bei chronischer lymphatischer Leukämie: (vgl. Tab.:1)

Patient Nr.1: D. Thekla, 54 J.
Klinikaufnahme 10.10.57

Das Blutbild der mit einer Pneumonie und einem Pleuraerguß aufgenommenen Patientin ergab einen Hb-Wert von 7,8 g%, 2,76 Mill. Erythrozyten pro cmm und 92 200 Leukozyten pro cmm bei 76% Lymphozyten im Differentialblutbild. Die Sternalpunktion bestätigte den Zufallsbefund einer chronischen lymphatischen Leukämie. Es bestand keine Blutungsneigung. Drüsenschwellungen fehlten; Leber und Milz waren handbreit vergrößert.
Die Untersuchung der Gerinnungsfaktoren am 14.11.57 ergab bei der noch nicht anbehandelten Patientin Normalwerte für die Heparintoleranzzeit mit 135", die Rekalzifizierungszeit mit 100", den Quickwert mit 100%. Die Aktivität der Faktoren V (90%), VII (86%) und Prothrombin (100%) war unvermindert. Der Prothrombingehalt im Serum nach 24 Stunden von 1% zeigte einen normalen Prothrombinverbrauch an. Faktor VIII lag mit 71% im Bereich des Normalen, während die Serumaktivität (Faktor IX) auf 40% vermindert war. Die Antithrombinzeit von 19,5" zeigte eine erhöhte Antithrombinaktivität an. Die Fibrinogenkonzentration lag mit 236,5 mg pro 100 ccm im Bereich des Normalen. Der geringgradige Fibrinogenabfall von 20,25 mg pro 100 ccm (8%) nach 24 Stunden gab keinen Anhalt für eine erhöhte fibrinolytische Aktivität. Die Thrombozytenzahl betrug 150 000 pro cmm, die Leukozyten waren auf 59 400 pro cmm abgesunken mit 91% Lymphozyten im Differentialblutbild.

Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:

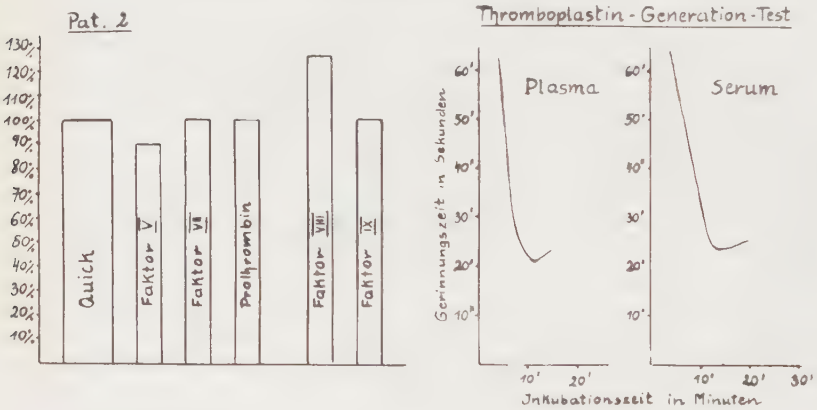




+ Ich möchte auch an dieser Stelle den Herren Professor Dr. Wollheim, Direktor der Medizinischen Universitäts-Klinik, Professor Dr. Franke, Direktor der Medizinischen Universitäts-Poliklinik, Privat-Dozent Dr. Schwab, Chefarzt Dr. Dr. Wegener, für die freundliche Überlassung der erwachsenen Patienten verbindlichst danken.

Patient Nr.2: F. Philomena, 69 J.
Ambulante Kontrolle des Blutbildes am 4.12.57
Im Frühjahr 1957 wurde bei der Patientin eine chronische lymphatische Leukämie diagnostiziert, die mit Leukeran behandelt wurde. Außer Drüsenschwellungen in Axillen und Leisten waren Leber und Milz geringgradig vergrößert. Eine Blutungsneigung bestand nicht.
Die Untersuchung der Gerinnungsfaktoren erfolgte am 4.12.57 ambulant. Für die Heparintoleranzzeit mit 135", die Rekalzifizierungszeit mit 90" erhielten wir Normalwerte. Normal war ferner der Quickwert mit 100%, die Aktivität der Faktoren V (90%), VII (100%) und Prothrombin (100%). Der Prothrombingehalt von 0% im Serum nach 24 Stunden zeigte einen normalen Prothrombinverbrauch an. Faktor VIII lag mit 126% an der oberen Grenze der Norm. Die Serumaktivität (Faktor IX) betrug 100%. Bemerkenswert war eine verlängerte Antithrombinzeit von 17,0". Die Fibrinogenkonzentration lag mit 205,7 mg pro 100 ccm im Bereich des Normalen. Der geringgradige Fibrinogenabfall von 24,45 mg pro 100 ccm (11%) gab keinen Anhalt für eine erhöhte fibrinolytische Aktivität. Es bestand eine Thrombopenie von 104 000. Das weiße Blutbild zeigte 46 000 Leukozyten pro ccm bei 91% Lymphozyten im Differentialblutbild.

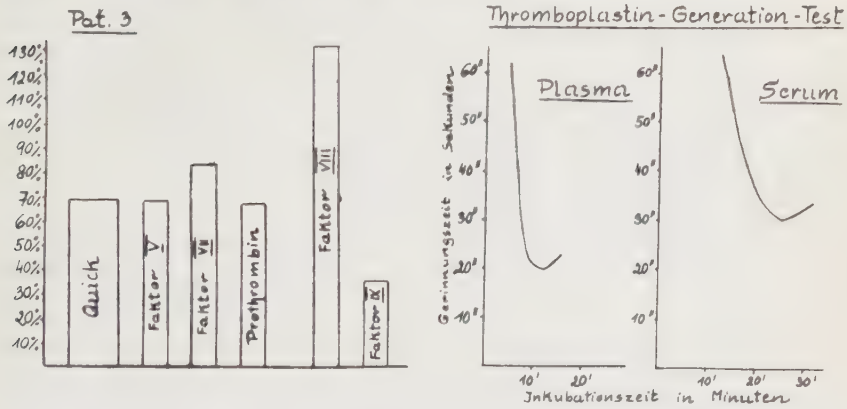
Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Patient Nr.3: M. Elisabeth, 69 J.
Klinikaufenthalt 21.10.57 - 11.12.57
Die mit den Zeichen eines grippalen Infekts eingelieferte Patientin, mit seit 1954 bestehender chronischer lymphatischer Leukämie, zeigte bei der Aufnahme eine Leukozytose von 46 000 mit 60% Lymphozyten im Differentialblutbild. Lymphdrüsenschwellungen fehlten, Leber und Milz waren tastbar. Es bestand kein Anhalt für eine Blutungsneigung.
Bei der Untersuchung der Gerinnungsfaktoren am 22.11.57 war die Heparintoleranzzeit mit 140" verlängert, die Rekalzifizierungszeit mit 110" normal, der Quickwert mit 68% als geringfügig vermindert zu bezeichnen. Die Aktivität der Faktoren V (67%) und Prothrombin (66%) war geringgradig erniedrigt, der Faktor VII mit 82% normal. Die Prothrombinkonsumption erwies sich mit einem Prothrombingehalt im Serum von 1,6% als normal. Die Faktor VIII Aktivität lag mit 130% an der oberen Grenze der Norm. Die Serumaktivität (Faktor IX) hingegen zeigte eine Erniedrigung von 35%. Die Antithrombinzeit von 18,0" ließ auf eine erhöhte Antithrombinaktivität schließen. Es bestand

eine Thrombopenie von 134 000. Das weiße Blutbild hatte sich mit 35 800 Leukozyten pro cmm und 66% Lymphozyten im Differentialblutbild kaum verändert.

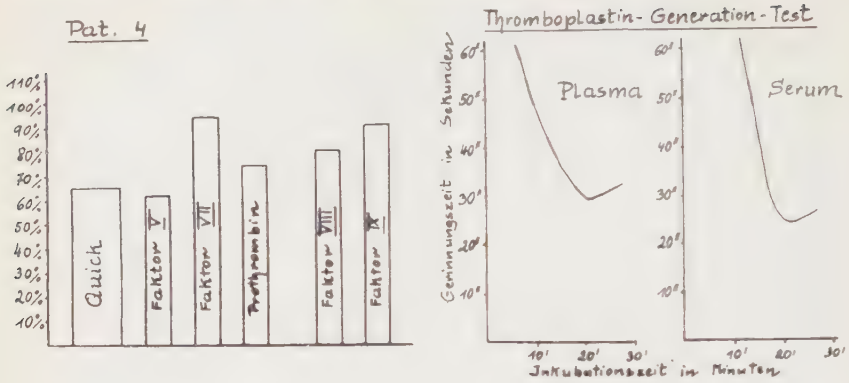
Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Patient Nr.4: W. Christian, 61 J.
Klinikaufenthalt 30.10.57 - 27.11.57

Seit Juli 1957 litt der Patient an einer chronischen lymphatischen Leukämie, die mit Bluttransfusionen und Leukerangaben behandelt wurde. Mit heftigen Knochenschmerzen, einem Hb-Wert von 14 g%, 4,8 Mill. Erythrozyten pro cmm, 8 800 Leukozyten pro cmm bei 67% Lymphozyten im Differentialblutbild, wurde er erneut aufgenommen. In Axillen und Leistenbeugen waren Lymphdrüsenschwellungen tastbar, während Leber und Milz kaum vergrößert erschienen. Am 6.11.57 trat als Ausdruck einer hämorrhagischen Diathese eine schwere Magenblutung auf.
Die Untersuchung der Gerinnungsfaktoren am 14.11.57 ergab eine Verlängerung der Heparintoleranzzeit von 265" und der Rekalzifizierungszeit von 130", eine geringgradige Erniedrigung des Quickwerts (65%) und der Faktor V Aktivität (62%). Die Aktivität von Faktor VII (94) und Prothrombin (74%) war unvermindert. Mit einem Prothrombingehalt im Serum von 0% nach 24 Stunden war der Prothrombinverbrauch normal. Faktor VIII (80%) und die Serumaktivität (Faktor IX mit 90%) lagen im Bereich des Normalen. Die Antithrombinzeit war mit 23,5" deutlich verlängert, der Fibrinogengehalt mit 174,75 mg pro ccm normal. Der Fibrinogenabfall von 26,75 mg pro 100 ccm (15%) zeigte keine erhöhte fibrinolytische Aktivität an. Es bestand eine Thrombopenie von 108 000. Erneut schwere Blutungen führten am 27.11.57 zum exitus letalis.

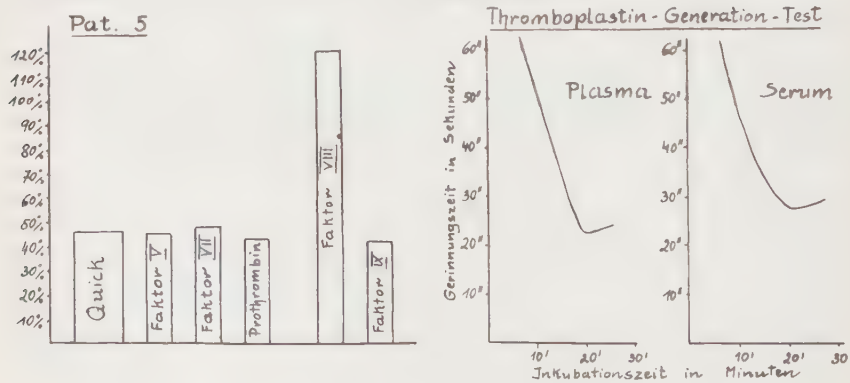
Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Patient Nr.5: G. Michael, 75 J.
Klinikaufenthalt 9.12.57

Der infolge einer im Oktober durchgemachten zentralen Pneumonie eingewiesene Patient mit seit 1950 bestehender chronischer lymphatischer Leukämie zeigte bei der Aufnahme keine Drüsen- und Milzschwellung, jedoch Blutungen der Harnwege.
Am 20.12.57 wurde das Gerinnungsverhalten bei dem bereits mit Röntgenstrahlen vorbehandelten Patienten geprüft. Der Heparintoleranztest war mit 195" verlängert, die Rekalzifizierungszeit mit 115" normal. Der auf 46% verminderte Quickwert veranlaßte zu einer Bestimmung der Faktoren, wobei die Aktivität von Faktor V (45%), Faktor VII (48%) und Prothrombin (43%) bedeutend erniedrigt war. Der Prothrombingehalt im Serum von 0% zeigte einen normalen Prothrombinverbrauch an. Die Faktor VIII Aktivität lag mit 120% an der oberen Grenze der Norm, während die Serumaktivität (Faktor IX) auf 42% erniedrigt war. Die Antithrombinzeit von 19,5" ließ auf eine erhöhte Antithrombinaktivität schließen. Es bestand eine Thrombopenie von 80 000. Die Leukozytenzählung ergab 34 000 Zellen pro cmm mit 92% Lymphozyten im Differentialblutbild.

Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Zusammenfassung: (vgl. Tab.:5)

Wir untersuchten fünf Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie.

a) Drei von ihnen zeigten keine Blutungsneigung. Wir fanden jedoch in einigen Fällen bei bestimmten Gerinnungsfaktoren ein pathologisches Verhalten.

Bei einem dieser Patienten war die Heparintoleranzzeit etwas verlängert, der Quickwert geringgradig vermindert, die Aktivität von Faktor V und Prothrombin erniedrigt.

Zwei der nicht blutenden Leukämiker zeigten eine pathologische Serumaktivität.

Die Antithrombinzeit war bei allen drei Patienten verlängert.

Sämtliche übrigen Werte lagen im Bereich der Norm.

b) Zwei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie wiesen Blutungen auf.

In beiden Fällen fiel die Heparintoleranzzeit, der Quickwert, die Faktor V Aktivität und die Antithrombinzeit pathologisch aus.

Bei einem Patienten war außerdem die Faktor VII-, Prothrombin- und die Serumaktivität (Faktor IX) vermindert.

Die Rekalzifizierungszeit war in einem Fall verlängert.

Sämtliche übrigen Werte lagen im Bereich der Norm.

Bei zwei Leukämikern (einem nicht blutenden und einem blutenden Patienten) konnte der Fibrinogengehalt und die fibrinolytische Aktivität nicht ermittelt werden.

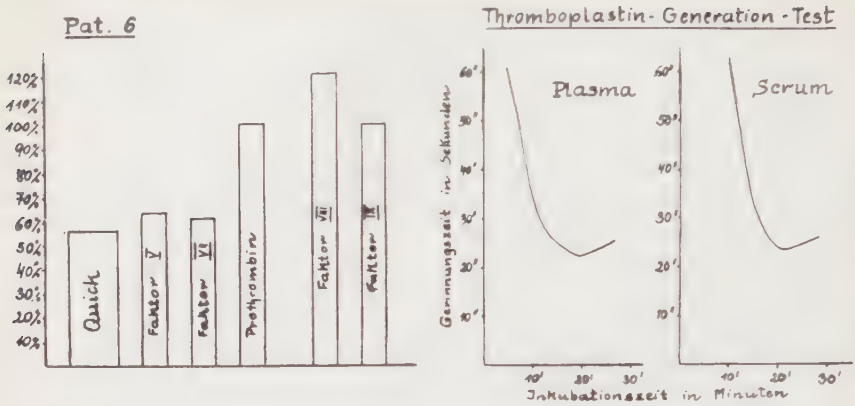
II. Bei Lymphoretikulose: (vgl. Tab.:1)

Patient Nr.6: Sch. Heinrich, 60 J.
Klinikaufnahme 9.10.57

Der mit Drüsenschwellungen, einer Milz- und Lebervergrößerung eingewiesene Patient zeigte bei der Aufnahme einen Hb-Wert von 42%, 2 Mill. Erythrozyten pro cmm und eine Leukopenie von 1 800. Im Differentialblutbild fielen 38% lymphozytoide Retikulumzellen auf. Die Sternalpunktion ergab die Diagnose einer Lymphoretikulose mit Verdrängung des Knochenmarks durch lymphatisch-retikuläre Elemente. Der Patient zeigte keine Blutungsneigung. Ab 31.10.57 wurde er mit Percorten behandelt.

Die Untersuchung des Gerinnungsverhaltens am 11.11.57 ergab eine verlängerte Heparintoleranzzeit von 225" bei normaler Rekalzifizierungszeit von 95", einen verminderten Quickwert von 56% und eine erniedrigte Faktor V Aktivität von 63%. Normal verhielt sich die Aktivität von Prothrombin (100%) und Faktor VII (61%), die Prothrombinkonsumption mit einem Serumprothrombingehalt von 0%, die Serumaktivität (Faktor IX) mit 100%. Faktor VIII lag mit 120% an der oberen Grenze der Norm. Die Antithrombinzeitbestimmung gab mit 15,0" keinen Anhalt für eine erhöhte Antithrombinaktivität. Zur Zeit der Gerinnungsuntersuchung bestand eine Thrombopenie von 30 000 bei unverändertem weißen Blutbild.

Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Zusammenfassung: (vgl. Tab.:5)

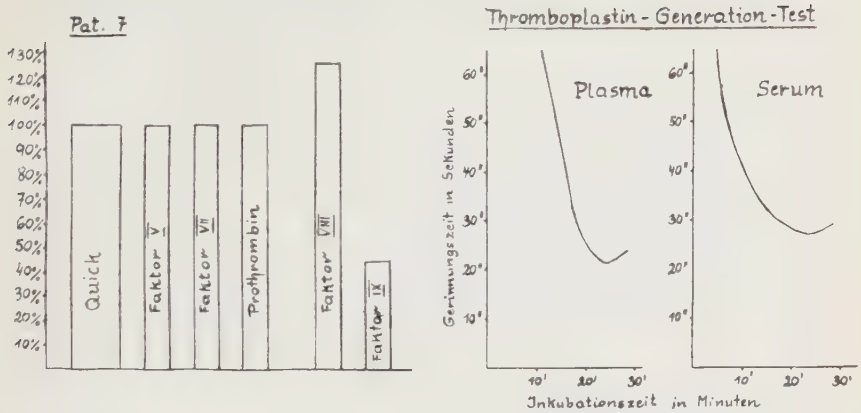
Der von uns untersuchte Patient mit einer Lymphoretikulose zeigte keine Blutungsneigung.
Die Prüfung des Gerinnungsverhaltens deckte eine pathologische Heparintoleranzzeit, sowie einen pathologischen Ausfall des Quickwerts und der Faktor V Aktivität auf.
Alle übrigen Werte lagen im Bereich der Norm.
Die Fibrinogenkonzentration, sowie die fibrinolytische Aktivität konnte nicht ermittelt werden.

III. Bei chronischer myeloischer Leukämie: (vgl. Tab.:1)

Patient Nr.7: T. Ermelinda, 47 J.
Klinikaufnahme 13.11.57
Die ohne Drüsen-,Leber- und Milzschwellung aufgenommene Patientin zeigte bei einem Hb-Wert von 24% und 3,67 Mill. Erythrozyten pro cmm, eine Leukozytose von 86 400 Zellen pro cmm. Im Differentialblutbild fanden sich 1% Myeloblasten, 2% Promyelozyten, 19% Myelozyten, 22% Metamyelozyten, 11% stab-, 34% segmentkernige neutrophile-, 4% basophile-, 2% eosinophile Leukozyten, 5% Lymphozyten und 1% Monozyten. Die durch Sternalpunktion bewiesene chronische myeloische Leukämie wurde ab 2o.11.57 mit Myleran behandelt.
Obwohl keine Anzeichen für Blutungsübel bestanden, führten wir am 13.12.57 Gerinnungsbestimmungen durch. Die Heparintoleranzzeit mit 120", die Rekalzifizierungszeit mit 105", der Quickwert, die Aktivität von Faktor V, Faktor VII und Prothrombin mit Werten von je 100% erwiesen sich als normal. Der Prothrombingehalt im Serum von 3% nach 24 Stunden ergab einen ungestörten Prothrombinverbrauch. Die Faktor VIII Aktivität lag mit 125% an der oberen Grenze der Norm. Bemerkenswert war eine verminderte Serumaktivität (Faktor IX) von 44% und eine verlängerte Antithrombinzeit von 18,0". Zur Zeit der Gerinnungsbestimmungen bestand eine Thrombopenie von 96 000. Die Leukozy-

ten waren auf 60 000 pro cmm abgesunken.

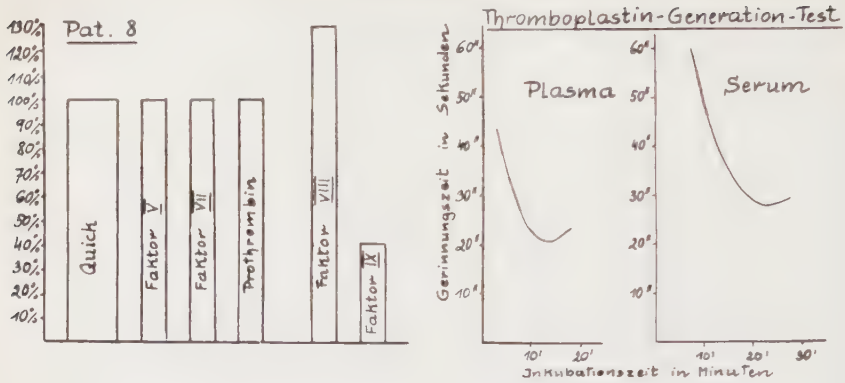
Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Patient Nr.8: M. Hans, 30 J.
Klinikaufnahme 23.10.57

Bei der Aufnahme zeigte der Patient, bei dem im Anschluß an eine grippale Erkrankung Lymphdrüsenschwellungen aufgetreten waren, einen Hb-Wert von 4,0 g%, 1,37 Mill. Erythrozyten pro cmm und 38 400 Leukozyten pro cmm. Im Differentialblutbild waren 8% Myeloblasten, 4% Promyelozyten, 20% Myelozyten, 5% Metamyelozyten, 10% stab-, 43% segmentkernige neutrophile Leukozyten, 10% Lymphozyten und 1% Monozyten nachweisbar. Die durch Sternalpunktion bestätigte chronische myeloische Leukämie wurde ab 11.11.57 mit Decortin behandelt. Obzwar keine Blutungsneigung vorlag, wurden am 13.12.57 die Gerinnungsfaktoren untersucht. Als normal erwies sich die Heparintoleranzzeit mit 135", die Rekalzifizierungszeit mit 105", der Quickwert, die Faktor V-, Faktor VII- und Prothrombinaktivität mit je 100%. Der Prothrombinverbrauch war mit einem Prothrombingehalt im Serum von 1,6% nach 24 Stunden nicht gestört. Faktor VIII lag mit 130% an der oberen Grenze der Norm. Die Serumaktivität (Faktor IX) zeigte mit 41% ein pathologisches Verhalten. Die Antithrombinaktivität lag mit einer Antithrombinzeit von 17,5" etwas erhöht. Der Fibrinogengehalt war mit 205,7 mg pro 100 ccm normal. Der Fibrinogenabfall nach 24 Stunden von 31,7 mg pro 100 ccm (15%) zeigte keine erhöhte fibrinolytische Aktivität an. Zur Zeit der Gerinnungsbestimmungen bestand eine Thrombopenie von 83 000. Die Leukozyten waren auf 76 200 pro cmm angestiegen.

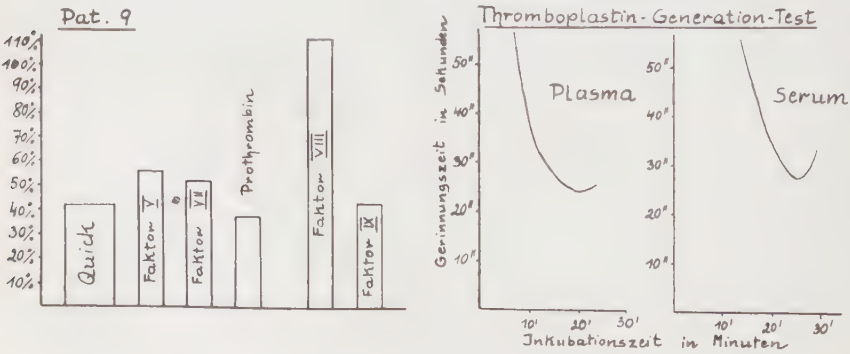
Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Patient Nr.9: W. Margarete, 58 J.
Klinikaufnahme 30.10.57

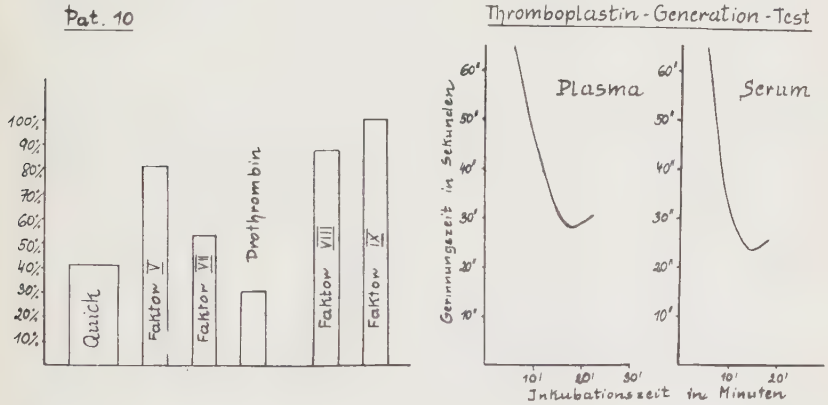
Seit Sommer 57 bestand bei der Patientin eine chronische myeloische Leukämie, die mit Myleran behandelt wurde.
Obzwar keine Blutungsneigung vorlag, wurden während des derzeitigen Klinikaufenthalts Gerinnungsbestimmungen durchgeführt. Die Heparintoleranzzeit war mit 166" verlängert, die Rekalzifizierungszeit mit 95" normal, der Quickwert auf 42% erniedrigt, die Aktivität der Faktoren V (56%), VII (52%) und Prothrombin (37) vermindert, der Prothrombinverbrauch mit einem Prothrombingehalt im Serum von 3,2% nach 24 Stunden als normal zu bezeichnen. Der Faktor VIII lag mit 110% an der oberen Grenze der Norm. Die Serumaktivität (Faktor IX) erwies sich mit 42% als erniedrigt. Die Antithrombinzeit von 17,5" ließ eine erhöhte Antithrombinaktivität vermuten. Bemerkenswert war ein erhöhter Fibrinogengehalt von 494,5 mg pro 100 ccm. Aus dem Fibrinogenabfall von 46,85 mg pro 100 ccm (9%) war auf keine erhöhte fibrinolytische Aktivität zu schließen. Es bestand eine geringgradige Thrombopenie von 136 000. Die Leukozytenwerte betrugen 105 200 mit 3% Myeloblasten, 4% Promyelozyten, 12% Myelozyten, 15% Metamyelozyten, 21% stab-, 35% segmentkernige neutrophile-, 1% eosinophile-, 1% basophile Leukozyten und 4% Lymphozyten im Differentialblutbild.

Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Patient Nr.1o: H. Agnes, 48 J.
Ambulante Kontrolle des Blutbildes am 30.11.57
Im Verlauf der seit Sommer 1957 bestehenden chronischen lymphatischen Leukämie, die mit Bluttransfusionen und Mylerangaben behandelt wurde, traten als Ausdruck einer hämorrhagischen Diathese Nasen- und Hautblutungen auf.
Am 30.11.57 wurde bei einer ambulanten Blutbildkontrolle das Gerinnungsverhalten geprüft. Bei normaler Rekalzifizierungszeit (100") war die Heparintoleranzzeit (160") verlängert, der Quickwert auf 41% erniedrigt. Die nähere Untersuchung der Faktoren ergab verminderte Aktivitäten an Faktor VII mit 53% und Prothrombin mit 30%. Ein normales Verhalten zeigte Faktor V (81%), die Prothrombinkonsumption mit einem Serumprothrombingehalt von 1,3% nach 24 Stunden, Faktor VIII (87%) und die Serumaktivität (Faktor IX mit 100%). Die Antithrombinaktivität war mit einer Antithrombinzeit von 21,6" erhöht. Die Thrombozytenzahl wurde nicht ermittelt. Die gleichzeitige Kontrolle des weißen Blutbildes ergab 144 000 Leukozyten pro cmm mit 10% Myeloblasten, 19% Promyelozyten, 9% Myelozyten, 2% Metamyelozyten, 14% jugendliche-, 19% stab-, 20% segmentkernige neutrophile-, 2% eosinophile- und 5% basophile Leukozyten im Differentialblutbild.

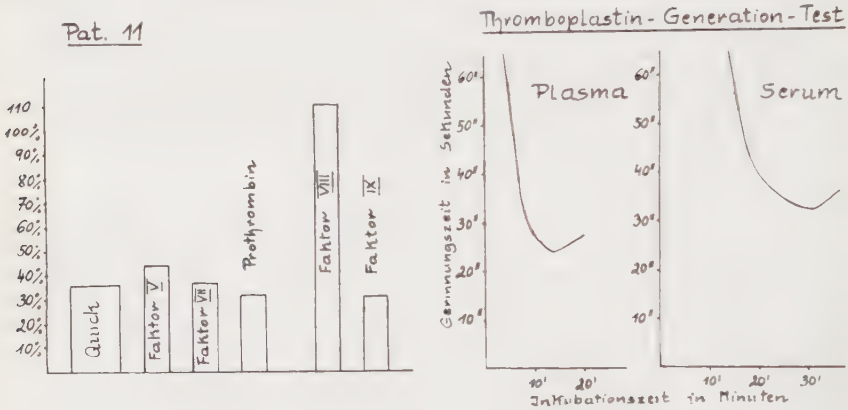
Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Patient Nr.11: B. Rosa, 6o J.
Klinikaufnahme 4.11.57
Die mit Lymphdrüsenschwellungen und einem bis ins kleine Becken reichenden harten Milztumor eingelieferte Patientin zeigte bei der Aufnahme einen Hb-Wert von 10 g%, 4,0 Mill. Erythrozyten pro cmm und eine beträchtliche Leukozytose von 131 000 Zellen pro cmm. Im Differentialblutbild fanden sich 3% Myeloblasten, 5% Promyelozyten, 36% Myelozyten, 8% Metamyelozyten, 14% stab-, 30% segmentkernige neutrophile-, 2% eosinophile- und 2% basophile Leukozyten. Die durch Sternalpunktion bestätigte chronische myeloische Leukämie wurde ab 7.11.57 mit Myleran behandelt.
Eine hämorrhagische Diathese, die sich in wiederholtem Nasenbluten und zahlreichen kleinfleckigen Retinablutungen äußerte, veranlaßte zu einer Untersuchung der Gerinnungsfaktoren am 22.11.57. Bei normaler Rekalzifizierungszeit (100") fanden wir die Heparintoleranzzeit mit 150" verlängert, den Quickwert mit 36% deutlich pathologisch. Die genauere Faktorenuntersuchung ergab verminderte Aktivitäten an Fak-

tor V (44%), Faktor VII (37%) und Prothrombin (32%). Die Prothrombinkonsumption zeigte mit einem Prothrombingehalt im Serum von 2,5% nach 24 Stunden ein normales Verhalten. Faktor VIII lag mit 110% an der oberen Grenze der Norm. Die Serumaktivität war auf 31% erniedrigt. Die verlängerte Antithrombinzeit von 20" deutete eine erhöhte Antithrombinaktivität an. Die Fibrinogenkonzentration lag mit 407,0 mg pro 100 ccm über dem Normalwert. Der Fibrinogenabfall von 147 mg pro 100 ccm (38%) ließ eine geringgradig erhöhte fibrinolytische Aktivität vermuten. Die Thrombozyten lagen zur Zeit der Gerinnungsuntersuchung bei 160 000 pro cmm.

Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Zusammenfassung: (vgl. Tab.:5)

Bei fünf Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie prüften wir das Gerinnungsverhalten.

a) Drei Leukämiker gaben keinen Anhalt für Blutungen. Wir fanden jedoch in einigen Fällen bei bestimmten Gerinnungsfaktoren ein pathologisches Verhalten.

Ein Patient zeigte eine verlängerte Heparintoleranzzeit, einen erniedrigten Quickwert, verminderte Aktivitäten an Faktor V, Faktor VII und Prothrombin. Die bei diesen Patienten ermittelte Fibrinogenkonzentration lag deutlich erhöht.

Alle drei Patienten wiesen eine verminderte Serumaktivität (Faktor IX) und erhöhte Antithrombinwerte auf.

Die übrigen Bestimmungen lagen im Bereich des Normalen.

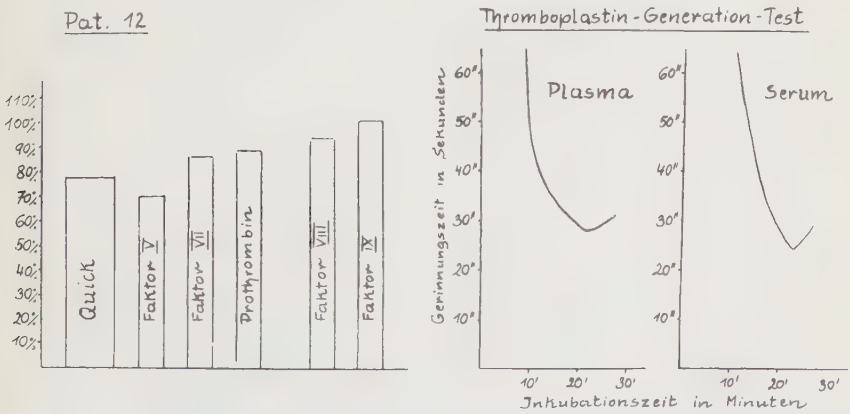
b) Bei zwei Patienten bestand eine hämorrhagische Diathese. In beiden Fällen war die Heparintoleranzzeit verlängert, der Quickwert erniedrigt, die Faktor VII- und Prothrombinaktivität vermindert. Ein Patient wies eine pathologische Faktor V Aktivität auf.

Bei beiden Leukämikern sprachen verlängerte Antithrombinzeiten für eine erhöhte Antithrombinaktivität.
Ein Patient zeigte eine verminderte Serumaktivität (Faktor IX), eine erhöhte Fibrinogenkonzentration und eine geringggradig erhöhte fibrinolytische Aktivität.
Die übrigen Bestimmungen lagen im Bereich des Normalen.
Bei zwei Leukämikern (einem blutenden und einem nicht blutenden Patienten) konnte der Fibrinogengehalt und die fibrinolytische Aktivität nicht ermittelt werden.

IV. Bei akuter myeloischer Leukämie: (vgl. Tab.:1)

Patient Nr.12: M. Eduard, 38 J.
Klinikaufnahme 4.11.57
Das Blutbild des mit unklaren Beschwerden in die Klinik eingewiesenen Patienten ergab bei einem Hb-Wert von 40% und 1,5 Mill. Erythrozyten pro cmm, eine Leukopenie von 2 000 Zellen pro cmm. Im Differentialblutbild fielen 71% Myeloblasten auf. Die durch Sternalpunktion bestätigte akute myeloische Leukose suchte man ab 6.11.57 mit Bluttransfusionen zu beeinflussen. Drüsen-, Leber- und Milzschwellung fehlte. Es bestand keine Blutungsneigung.
Die Untersuchung der Gerinnungsfaktoren am 11.11.57 ergab Normalwerte für die Heparintoleranzzeit (135"), die Rekalzifizierungszeit (105") und den Quickwert (78%). Die Aktivität von Faktor V (70%), Faktor VII (86%), Prothrombin (88%), Faktor VIII (93%) und die des Serums (Faktor IX mit 100%) zeigte sich unvermindert. Die Prothrombinkonsumption war mit einem Serumprothrombingehalt von 2% nach 24 Stunden als normal anzusehen. Nur die Antithrombinaktivität lag mit 16,2" etwas erhöht. Thrombozytenwerte konnten nicht ermittelt werden.

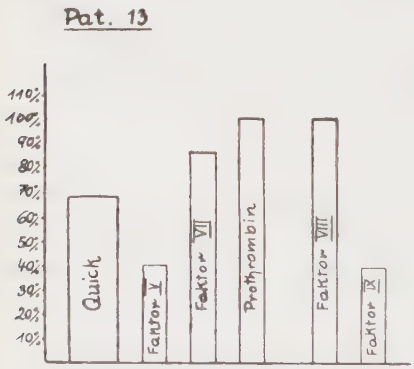
Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:

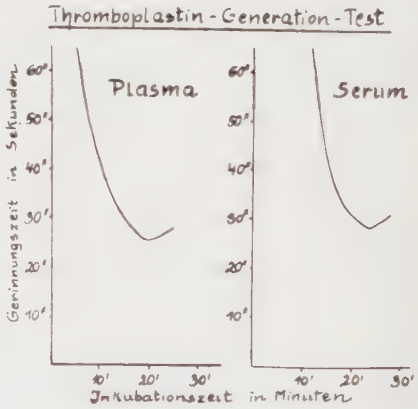


Patient Nr.13: N. Adelheid, 52 J.
Klinikaufnahme 25.10.57

Die unter Leukämieverdacht eingewiesene Patientin zeigte bei der Aufnahme einen Hb-Wert von 5,6 g%, 2,4 Mill. Erythrozyten pro cmm und 17 400 Leukozyten pro cmm. Im Differentialblutbild fielen 82% Myeloblasten auf. Die durch Sternalpunktion bestätigte akute myeloische Leukämie wurde ab 31.10.57 mit Bluttransfusionen und Decortingaben behandelt. Lymphdrüsen, Leber und Milz waren nicht vergrößert. Obwohl keine Blutungsneigung bestand, wurden am 14.11.57 die Gerinnungsfaktoren untersucht. Die Rekalzifizierungszeit war mit 90" normal, die Heparintoleranzzeit mit 180" verlängert, der Quickwert mit 68% als geringgradig erniedrigt zu bezeichnen. Die Faktor V Aktivität erwies sich mit 40% als vermindert. Die Aktivität von Faktor VII (86%) und Prothrombin (100%) lag im Bereich des Normalen. Ebenso zeigte die Prothrombinkonsumption mit einem Prothrombingehalt im Serum von 1% nach 24 Stunden, die Faktor VIII Aktivität mit 100% und die Antithrombinaktivität mit 16,0" ein normales Verhalten. Bemerkenswert war eine verminderte Serumaktivität (Faktor IX) von 39% und eine erhöhte Fibrinogenkonzentration von 364,5 mg pro 100 ccm. Der Fibrinogenabfall nach 24 Stunden gab mit 66,0 mg pro 100 ccm (18%) keinen Anhalt für eine erhöhte fibrinolytische Aktivität. Thrombozytenwerte konnten bei der Patientin nicht ermittelt werden. Die Leukozyten waren auf 18 800 angestiegen, wobei immer noch die Myeloblasten mit 82% vorherrschten.

Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



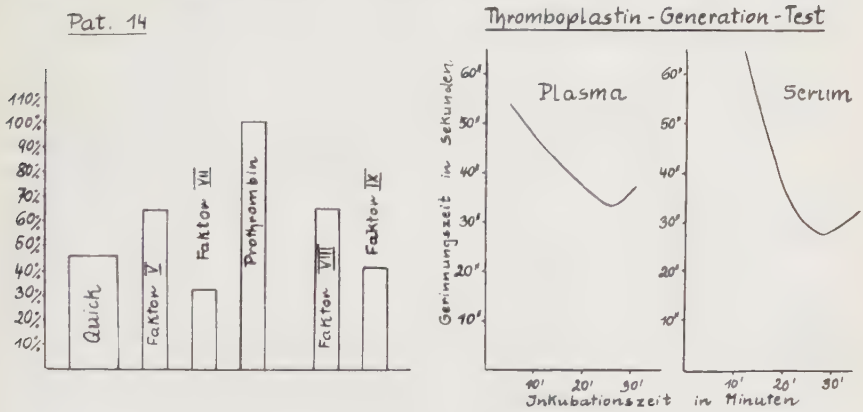


Patient Nr.14: B. Eugenie, 32 J.
Klinikaufnahme 4.11.57

Die mit unklaren Blutungen eingelieferte Patientin wies bei der Aufnahme einen Hb-Wert von 8 g%, 2,74 Mill. Erythrozyten pro cmm und 8 600 Leukozyten pro cmm auf. Im Differentialblutbild waren 2% Myeloblasten, 2% Promyelozyten, 9% stab-, 52% segmentkernige neutrophile-, 3% basophile Leukozyten, 24% Lymphozyten und 8% Monozyten feststellbar. Die durch Sternalpunktion bestätigte akute myeloische Leukose wurde mit Bluttransfusionen und Decortingaben behandelt. Veranlaßt durch die hämorrhagische Diathese der Patientin, führten wir am 14.11.57 Gerinnungsbestimmungen durch. Bei normaler Rekalzifizierungszeit von 113" war die Heparintoleranzzeit (190") verlängert, der Quickwert auf 46% erniedrigt. Eine Untersuchung der Fak-

toren ergab verminderte Aktivitäten an Faktor V (64%) und Faktor VII (32%) bei normaler Prothrombinaktivität von 100%. Die Prothrombinkonsumption erwies sich mit einem Prothrombingehalt im Serum von 1% nach 24 Stunden als ungestört. Während Faktor VIII mit 65% nur geringgradig erniedrigt war, zeigte die Serumaktivität (Faktor IX) eine Verminderung von 41%. Mit einer Antithrombinzeit von 14,3" war die Antithrombinaktivität normal. Die Fibrinogenkonzentration lag mit 653,75 mg pro 100 ccm deutlich erhöht. Geringgradig erhöht erwies sich die fibrinolytische Aktivität mit einem Fibrinogenabfall von 226,1 mg pro 100 ccm (35%) nach 24 Stunden. Thrombozytenwerte konnten nicht ermittelt werden.

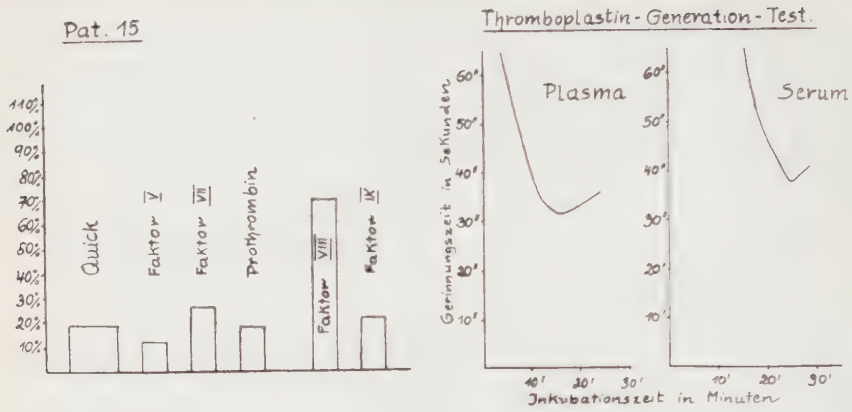
Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Patient Nr.15: St. Rose, 26 J.
Klinikaufenthalt 19.11.57 - 27.11.57

Da im Anschluß an eine Mandelentzündung Leber-, Milz- und Drüsenschwellungen auftraten, wurde die Patientin in die Klinik eingewiesen. Bei einem Hb-Wert von 50% und 2,06 Mill. Erythrozyten pro cmm bestand eine Leukozytose von 53 000 Zellen pro cmm. Das Differentialblutbild mit 96% Myeloblasten führte zum Verdacht einer akuten Leukose, die durch das Sternalpunktat bestätigt wurde.
Auf Grund einer hämorrhagischen Diathese in Form von Nasen- und Genitalblutungen führten wir am 22.11.57 Gerinnungsbestimmungen durch. Heparintoleranz- (255") und Rekalzifizierungszeit (140") zeigten eine beträchtliche Verlängerung. Der Quickwert war mit 19,5% hochgradig erniedrigt, die Aktivität der Faktoren V (12%), VII (26%) und Prothrombin (18,5%) stark vermindert. Die Prothrombinkonsumption fiel mit einem Prothrombingehalt im Serum von 19% nach 24 Stunden pathologisch aus. Die Faktor VIII Aktivität war mit 70% normal. Die Serumaktivität (Faktor IX) erwies sich mit 22% als vermindert. Die Antithrombinzeit von 35,5" sprach für eine erhöhte Antithrombinaktivität. Die Fibrinogenkonzentration lag mit 188,25 mg pro 100 ccm im Bereich des Normalen. Der Fibrinogenabfall von 52,5 mg pro 100 ccm (28%) gab keinen Anhalt für eine erhöhte fibrinolytische Aktivität. Es bestand eine Thrombopenie von 26 000. Trotz wiederholter Bluttransfusionen und Decortingaben kam es unter heftigen Blutungen am 27.11.57 zum exitus letalis.

Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Zusammenfassung: (vgl. Tab.:5)

Bei vier Patienten mit akuter myeloischer Leukämie führten wir Gerinnungsuntersuchungen durch.

a) Zwei Patienten zeigten keine Blutungsneigung.

Bei einem von ihnen fanden wir jedoch eine verlängerte Heparintoleranzzeit, einen etwas erniedrigten Quickwert, eine verminderte Faktor V- und eine erniedrigte Serumaktivität. Die Fibrinogenkonzentration war bei diesem Patienten erhöht, die fibrinolytische Aktivität jedoch normal.

Die Antithrombinzeit war in einem Fall etwas verlängert.

Sämtliche übrigen Werte lagen im Bereich des Normalen.

b) Zwei Patienten wiesen Blutungen auf.

In beiden Fällen fanden wir einen pathologischen Ausfall der Heparintoleranzzeit und des Quickwerts, eine erniedrigte Faktor V-, Faktor VII- und eine verminderte Serumaktivität.

Bei einem Patienten war außerdem die Rekalzifizierungszeit, die Prothrombinaktivität, die Prothrombinkonsumption und die Antithrombinaktivität pathologisch.

Beim andern Fall lag die Faktor VIII Aktivität etwas unter dem Normalwert; die Fibrinogenkonzentration und die fibrinolytische Aktivität war erhöht.

Die übrigen Werte lagen im Bereich des Normalen.

Bei einem Leukämiker ohne Blutungen konnte der Fibrinogengehalt und die fibrinolytische Aktivität nicht ermittelt werden.

Zusammenfassung der Ergebnisse bei erwachsenen Leukämiker.

Wir prüften das Verhalten der plasmatischen Gerinnungsfaktoren bei 15 erwachsenen Leukämikern.
9 Patienten zeigten keine hämorrhagische Diathese, bei 6 Fällen waren Blutungen zu beobachten.

Wir fanden bei allen Patienten mit Blutungsübeln pathologische Veränderungen gewisser Faktoren. Störungen im plasmatischen Gerinnungssystem zeigten auch einige nicht blutende Leukämiker, jedoch war bei ihnen das Ausmaß der Veränderungen viel geringer. Es ergaben sich demnach deutliche Unterschiede im Gerinnungsverhalten des blutenden und nicht blutenden erwachsenen Leukämikers.

Eine verlängerte Heparintoleranzzeit (bei allen blutenden und vier nicht blutenden erwachsenen Leukämikern) ließ bereits Störungen im Gerinnungsgeschehen vermuten. Es zeigte sich in jedem Falle eine bemerkenswerte Übereinstimmung zwischen verlängerter Heparintoleranzzeit und verminderten Quickwert. Diesen fanden wir bei 10 Patienten (bei allen blutenden und vier nicht blutenden Leukämikern) erniedrigt (vgl. Tab.:5). Bei blutenden akut myeloischen und chronisch myeloischen Leukämikern lag der Quickwert im Durchschnitt niedriger (32% und 38%) als bei blutenden Patienten mit chronischer lymphatischer Leukose (Durchschnittswert 55%). Wir konnten jedoch in der Häufigkeit des pathologischen Ausfalls keine wesentlichen Unterschiede bei den verschiedenen Leukoseformen des Erwachsenen feststellen (vgl. Tab.:1 und Tab.:5). Bei allen Leukämikern ohne Blutungsneigung zeigte der Quickwert im Durchschnitt gesehen ein normales Verhalten (vgl. Tab.:3). Eine Verminderung des Quickwerts bei vier nicht blutenden Patienten trat durchschnittlich betrachtet nicht in Erscheinung, da die Werte meist an der Grenze des Pathologischen lagen.

In jedem Fall eines erniedrigten Quickwerts sahen wir eine Verminderung aller oder zumindest eines der an der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin wesentlich beteiligten Faktoren (vgl. Tab.:1).
Von den Acceleratoren war die Faktor V Aktivität am häufigsten erniedrigt, wobei auch hier nur im Grade des pathologischen Ausfalls aber nicht in der Häufigkeit Unterschiede zwischen den einzelnen Leukoseformen vorlagen. Während der Durchschnittswert bei blutenden chronisch lymphatischen Leukämikern bei 53% und bei chronisch myeloischen Leukämikern bei 62% lag, wiesen die blutenden Patienten mit akuter myeloischer Leukose mit durchschnittlich 38% eine stärkere Erniedrigung auf (vgl. Tab.:3).

Seltener, besonders bei chronischer lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie, zeigte sich die Faktor VII- und Prothrombinaktivität erniedrigt (vgl. Tab.:5). Wir fanden eine besonders hochgradige Faktor VII Verminderung bei akuter myeloischer Leukose (Durchschnittswert 29%), hingegen trat bei chronischer lymphatischer Leukämie durchschnittlich gesehen eine Störung kaum in Erscheinung (vgl. Tab.:3).
Die Prothrombinaktivität erwies sich bei chronischer myeloischer Leukose (Durchschnittswert 31%) stärker erniedrigt als bei den übrigen Leukoseformen, die ungefähr in gleichem Grade pathologisch waren (vgl. Tab.:3).
Bei nicht blutenden erwachsenen Leukämikern ergaben sich, mit Ausnahme einer durchschnittlich verminderten Faktor V Aktivität bei akuter myeloischer Leukose, für Prothrombin und die Acceleratorfaktoren V und VII normale Durchschnittswerte, obwohl auch hier bei einigen nicht blutenden Patienten der eine oder andere Faktor erniedrigt war.

Bei 80% der untersuchten erwachsenen Leukämiker mit und ohne Blutungsübel war die Antithrombinzeit verlängert, wobei die blutenden Patienten mit durchschnittlich 22" eine höhere Aktivität aufwiesen als die nicht blutenden (Durchschnittswert 17").

Die Rekalzifizierungszeit fiel nur bei zwei blutenden Patienten verlängert aus (vgl. Tab.:5).

Mit Hilfe des Prothrombinkonsumptionstests fanden wir nur bei einem (akute myeloische Leukose) von 15 untersuchten erwachsenen Leukämikern einen pathologischen Prothrombinrückstand im Serum. Bei allen anderen Fällen war der Prothrombinverbrauch normal.

Die Faktor VIII Aktivität erwies sich - von einer geringfügigen Erniedrigung von durchschnittlich 67% bei akuter myeloischer Leukose mit Blutungen abgesehen - nicht nur als normal, sondern lag bei 8 Patienten, besonders bei jenen ohne Blutungszeichen, an der oberen Grenze der Norm.

Bemerkenswert war jedoch eine Verminderung der Serumaktivität bei zwei Drittel der erwachsenen Leukämiker auf durchschnittlich 37%. Wir fanden pathologische Werte in gleicher Häufigkeit bei allen Leukoseformen, bei blutenden und vor allem auch bei nicht blutenden Patienten, während andererseits zwei Erwachsene mit Blutungsübeln ein normales Verhalten aufwiesen (vgl. Tab.:5). Wir sahen sogar bei nicht blutenden chronisch lymphatischen und chronisch myeloischen Leukämikern niedrigere Durchschnittswerte als bei Patienten der gleichen Leu-

koseform mit hämorrhagischer Diathese (vgl. Tab.:3).

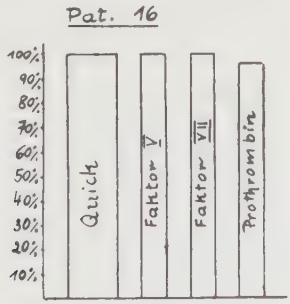
Bei keinem der untersuchten 9 Erwachsenen stellten wir eine Fibrinogenopenie fest. Bei vier Patienten mit myeloischer Leukose lag die Fibrinogenkonzentration sogar über dem normalen Durchschnittswert. Die fibrinolytische Aktivität war nur bei zwei Leukämikern mit Blutungsübeln als geringgradig erhöht zu bezeichnen.

B. Bei Kindern:

Bei unreifzelligen Leukosen: (vgl. Tab.:2)

Patient Nr.16: B. Roswitha, 3 J.
Klinikaufenthalt 25.8.55 - 22.9.55
Das mit Bauch- und Gelenkschmerzen eingewiesene sehr blasse Kind zeigte bei der Aufnahme einen Hb-Wert von 32%, 1,7 Mill. Erythrozyten pro cmm und 39 000 Leukozyten pro cmm. Im Differentialblutbild waren 99% nacktkernige Zellen verschiedener Größe mit mehreren Vakuolen anzutreffen. Der Verdacht einer unreifzelligen Leukose wurde durch Knochenmarkspunktion bestätigt. Während Lymphknotenschwellungen fehlten, waren Leber und Milz vergrößert tastbar. Neben einzelnen Hämatomen fielen bei positivem Rumpel-Leedeschen Zeichen petechiale Blutungen an Stamm und Extremitäten auf.
Die am 26.8.55 durchgeführte Bestimmung des Quickwerts beim noch nicht anbehandelten Kind ergab den Normalwert von 100%. Die Aktivität der Faktoren V (100%), VII (100%) und Prothrombin (96%) war unvermindert. Der Prothrombingehalt im Serum von 16% nach 24 Stunden zeigte einen pathologischen Prothrombinverbrauch an. Die Aktivität der thromboplastinbildenden Faktoren konnte nicht ermittelt werden. Es bestand eine hochgradige Thrombopenie von 30 960. Unter Hydrocortisonbehandlung fielen die Leukozyten auf 4 600 Zellen pro cmm ab, zeigten jedoch keine Ausreifungstendenz. Am 5.10.55 kam das Kind unter schwersten Haut- und Schleimhautblutungen ad exitum.

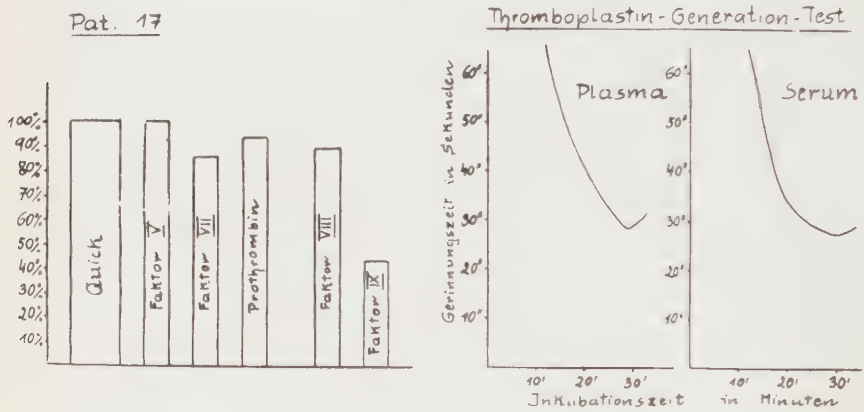
Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Patient Nr.17: P. Eckhardt, 11 J.
Klinikaufenthalt 14.10.57 - 17.12.57
Der infolge zunehmender Blässe und Müdigkeit eingewiesene Junge zeigte bei der Aufnahme einen Hb-Wert von 43%, 2,72 Mill. Erythrozyten pro cmm und eine Leukopenie von 3 600. Das Differentialblutbild mit

85% mononucleären, nicht weiter zu differenzierenden Zellen führte zum Verdacht einer unreifzelligen Leukose, welche durch Sternalpunktion bestätigt wurde. Drüsenschwellungen, Leber- und Milzvergrößerung fehlten. Eine Blutungsneigung war nicht nachweisbar, das Rumpel-Leedesche Zeichen jedoch positiv.
Die am 18.10.57 durchgeführte Gerinnungsuntersuchung ergab eine verlängerte Heparintoleranzzeit von 205", Normalwerte für die Rekalzifizierungszeit (105"), den Quickwert (100%) und die Aktivität der Faktoren V (100%), VII (85%) und Prothrombin (93%). Die Prothrombinkonsumption war mit einem Prothrombingehalt im Serum von [illegible] nach 24 Stunden nicht gestört, Faktor VIII mit 88% als normal zu bezeichnen. Die Serumaktivität wies eine verminderte Aktivität von 42% auf. Die Antithrombinzeit mit 23,8" sprach für eine erhöhte Antithrombinaktivität. Die Thrombozyten betrugen 120 000 Zellen pro cmm. Da durch Bluttransfusionen und Prednisongaben nur eine teilweise Remission erzielt werden konnte, kam das Kind in einem therapeutisch nicht mehr zu beherrschenden Rezidiv unter schwersten Blutungen am 1[illegible].12.57 ad exitum.

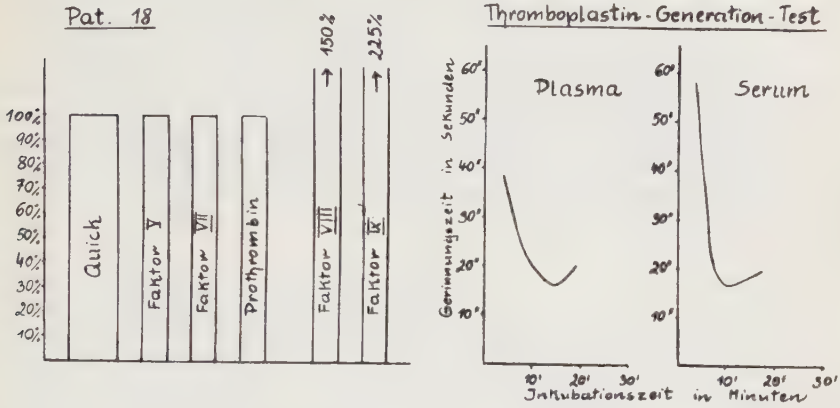
Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Patient Nr.18: K. Siegfried, 8 J.
Klinikaufnahme 5.12.57
Der zur Klärung eines vermutlichen Blutungsübels eingewiesene blasse Junge zeigte bei der Aufnahme einen Hb-Wert von 36%, 2,18 Mill. Erythrozyten pro cmm und 43 100 Leukozyten pro cmm. Im Differentialblutbild fielen 93% uniforme mononucleäre Zellen auf, die sich auch im Knochenmarkspunktat fanden, wodurch die Diagnose einer unreifzelligen Leukose bestätigt wurde. Bei fehlenden Lymphdrüsenschwellungen waren Leber und Milz vergrößert. Eine starke hämorrhagische Diathese zeigte sich in Form von Sugillationen und petechialen Blutungen bei positivem Rumpel-Leedeschen Zeichen.
Bei der Untersuchung der Gerinnungs aktoren am 6.12.57 fiel die Heparintoleranzzeit mit 130", der Quickwert, die Aktivität der Faktoren V, VII und Prothrombin mit je 100% normal aus. Die Faktor VIII Aktivität zeigte einen Wert von 150%, die Serumaktivität (Faktor IX) lag bei 225%. Die Prothrombinkonsumption nach 24 Stunden konnte nicht ermittelt werden, da die Retraktion des Blutkuchens ausblieb. Die Rekalzifizierungszeit war mit 35" sehr stark verkürzt. Die Thrombozyten konnten zahlenmäßig nicht ermittelt werden. Trotz sofortiger Blut-

transfusionen hatte sich das weiße Blutbild mit 20 400 Leukozyten pro cmm bei 97% atypischen Zellen zur Zeit der Gerinnungsbestimmungen kaum verändert.

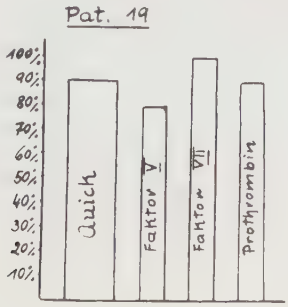
Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Patient Nr.19: L. Marion, 3 J.
Klinikaufenthalt 1.3.55 - 7.3.55

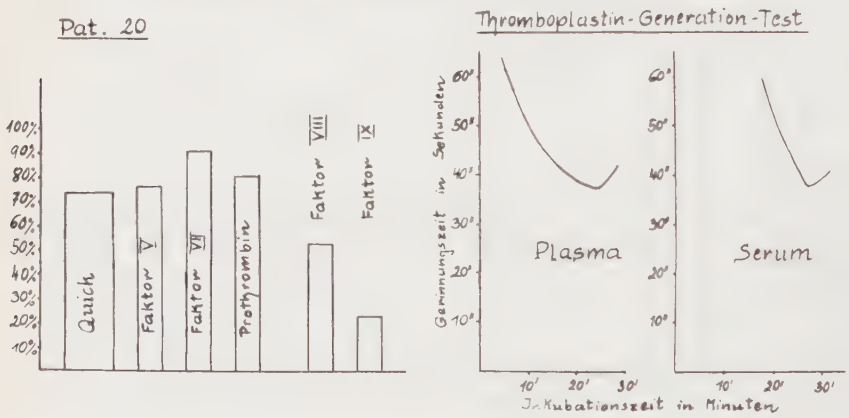
Mit heftigen Leibschmerzen wurde das Kind in die Klinik eingewiesen und zeigte bei der Aufnahme einen Hb-Wert von 44%, 2,4 Mill. Erythrozyten pro cmm und 84 000 Leukozyten pro cmm. Da im Differentialblutbild 87% atypische Zellen mit mehreren Vakuolen und schmalem Protoplasmasaum auffielen und im Knochenmarkspunktat die gleichen atypischen Zellformen in Erscheinung traten, konnte an der Diagnose einer unreifzelligen Leukose kein Zweifel bestehen. Neben einzelnen Lymphdrüsenschwellungen waren Leber und Milz vergrößert. Petechiale Blutungen fanden sich an Stamm und Gaumenbögen.
Der am 3.3.55 ermittelte Quickwert zeigte mit 90%, die Aktivität der Faktoren V (80%), VII (100%) und Prothrombin (90%) ein normales Verhalten. Die Prothrombinkonsumption war mit einem Prothrombingehalt im Serum von 1,9% nach 24 Stunden ungestört. Es lag eine Thrombopenie von 42 000 vor. Unter Cortisonmedikation fielen die Leukozyten auf 19 600 ab, im Differentialblutbild waren aber immer noch atypische Zellen nachweisbar.

Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



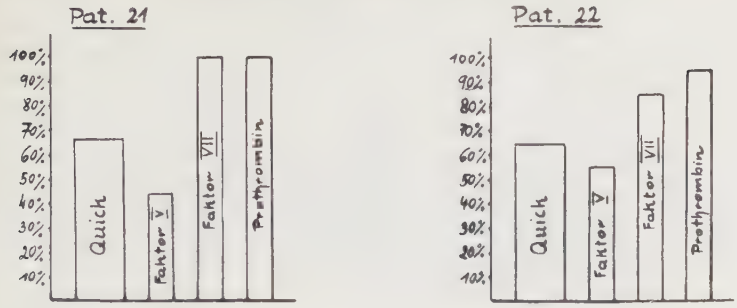
Patient Nr.20: F. Wolfgang, 6 J.
Klinikaufenthalt 13.8.56 - 13.9.56
Bei der Aufnahme wies der sehr blasse Junge, bei dem seit März 1956 Drüsenschwellungen aufgetreten waren, einen Hb-Wert von 41%, 2 Mill. Erythrozyten pro cmm und eine Leukopenie von 2 300 Zellen pro cmm auf. Im Differentialblutbild fanden sich fast ausschließlich atypische Zellen. Das Sternalpunktat bestätigte die Diagnose einer unreifzelligen Leukose. Neben handbreit vergrößerter Leber und Milz fanden sich an Oberarm und Lendengegend petechiale Hautblutungen. Auf Grund der hämorrhagischen Diathese wurden am 20.8.56 Gerinnungsbestimmungen durchgeführt. Der Quickwert (73%), die Aktivität der Faktoren V (75%), VII (90%) und Prothrombin (80%) zeigte ein normales Verhalten. Bemerkenswert war eine erniedrigte Faktor VIII Aktivität von 52 . und eine verminderte Serumaktivität (Faktor IX) von 22 . Die Thrombozytenzählung ergab eine Thrombopenie von 44 640. Die Leukozyten waren seit der Aufnahme unter Hydrocortison und Bluttransfusionen auf 1 100 Zellen pro cmm abgefallen.

Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Patient Nr.21: S. Günther, 11 J.
Klinikaufenthalt 27.5.57 - 1.6.57
1956 wurde bei dem Jungen ein Mediastinaltumor mit Verdacht auf Lymphogranulomatose diagnostiziert. Unklare Haut- und Schleimhautblutungen führten zu erneuter Klinikaufnahme. Bei einem Hb-Wert von 88% und 4,36 Mill. Erythrozyten pro cmm fielen 46 200 Leukozyten auf. Da im Differentialblutbild wie im Knochenmarkspunktat fast ausschließlich unreife, großkernige, blastomatöse Elemente mit schmalem Protoplasmasaum vorherrschten, konnte an der Diagnose einer unreifzelligen Leukose kein Zeifel bestehen. Während Drüsen-, Leber- und Milzschwellung fehlte, fielen flächenhafte Blutungen im Bereich der Extremitäten auf.
Die Untersuchung der Gerinnungsfaktoren am 28.5.57 zeigte einen verminderten Quickwert von 66%, eine erniedrigte Faktor V Aktivität von 44%, normale Prothrombin- und Faktor VII Aktivitäten mit Werten von je 100%. Die Thrombozyten konnten zahlenmäßig nicht ermittelt werden. Unter Decortingaben fielen die Leukozyten auf 4 100 ab.

Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Patient Nr.22: D. Karl-Josef, 11 M.
Klinikaufenthalt 24.1.55 - 22.3.55

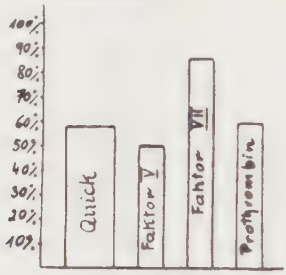
Der blasse Säugling wurde mit hohem Fieber und Erbrechen in die Klinik eingewiesen und zeigte bei der Aufnahme einen Hb-Wert von 23%, 2,08 Mill. Erythrozyten pro cmm und 385 000 Leukozyten pro cmm. Da im Differentialblutbild 96% mononucleäre Elemente vorherrschten und im Knochenmarkspunktat ähnliche Zellen nachweisbar waren, konnte an der Diagnose einer unreifzelligen Leukose kein Zweifel bestehen. Bei fehlender Drüsen- und Leberschwellung reichte die Milz bis ins kleine Becken hinab.
Haut- und Schleimhautblutungen veranlaßten die Untersuchung der Gerinnungsfaktoren am 11.2.55. Der Quickwert war auf 64%, die Faktor V Aktivität auf 55% erniedrigt. Normal verhielten sich die Aktivitäten der Faktoren VII (84%) und Prothrombin (94%). Mit einem Prothrombingehalt im Serum von 2,2% nach 24 Stunden war der Prothrombinverbrauch ungestört. Es bestand eine Thrombopenie von 113 000. Obwohl unter Cortisonmedikation die Leukozyten anfangs auf 4 200 abfielen, kam es nach drei Wochen zum Rezidiv, welches therapeutisch nicht mehr beherrscht werden konnte.

Patient Nr.23: P. Resi, 8 J.
Klinikaufenthalt 29.11.55 - 12.12.55

Das Mädchen, bei dem seit Sommer 1955 eine unreifzellige Leukose bestand, kam am 29.11.55 mit einem Hb-Wert von 61%, 4,04 Mill. Erythrozyten pro cmm und 119 400 Leukozyten pro cmm erneut zur Klinikaufnahme. Das Differentialblutbild bestätigte mit 99% atypischen unreifen Zellen ein Rezidiv der Leukose.
Da eine starke Blutungsneigung vorlag, prüften wir das Gerinnungsverhalten. Der Quickwert (58%), die Aktivität der Faktoren V (50%) und Prothrombin (60%) war erniedrigt. Die Faktor VII Aktivität erwies sich mit 86% als normal. Der Prothrombingehalt im Serum von 1,8% nach 24 Stunden zeigte einen normalen Prothrombinverbrauch an. Die Thrombozyten betrugen 131 200 Zellen pro cmm. Trotz Cortisonmedikation stiegen die Leukozyten auf 143 000 an. Die letzten Lebenstage waren durch schwere Haut- und Schleimhautblutungen stark beeinträchtigt.

Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:

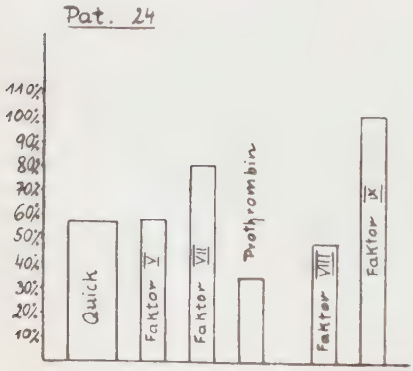
Pat. 23

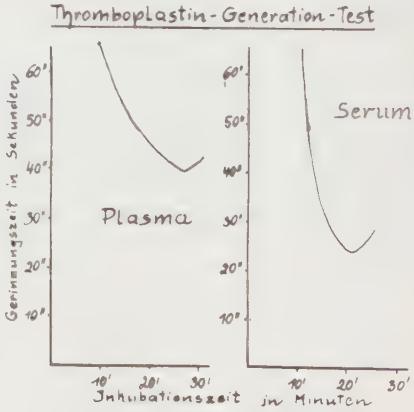


Patient Nr.24: G. Günther, 5 J.
Klinikaufenthalt 1.6.56 - 21.9.56

Der mit unklaren Blutungen in die Klinik eingewiesene Junge zeigte bei der Aufnahme einen Hb-Wert von 53%, 2,02 Mill. Erythrozyten pro cmm und 7 300 Leukozyten pro cmm. Da im Differentialblutbild 40% nicht differenzierbare, atypische Zellen auffielen, das Sternalpunktat aber normale Verhältnisse zeigte und bei weiteren Kontrollen des weißen Blutbildes in der Peripherie die atypischen auf Leukose verdächtigen Zellen anstiegen, wurde eine unreifzellige Leukämie mit extramedullärem Beginn angenommen.
Auf Grund der schweren hämorrhagischen Diathese in Form flächen- und punktförmiger Blutungen, wurden am 14.6.56 Gerinnungsuntersuchungen durchgeführt. Der Quickwert (57%) und die Aktivität der Faktoren V (58%) und Prothrombin (34%) war vermindert, die Faktor VII Aktivität (80%) normal. Während Faktor VIII eine Verminderung von [illegible] aufwies, war die Serumaktivität (Faktor IX) mit 1[illegible] nicht gestört. Die Thrombozytenzahl betrug 150 000 Zellen pro cmm. Trotz Bluttransfusionen kam es zu schweren Blutungen. Die Kontrolle der thromboplastinbildenden Faktoren ergab für Faktor VIII (100%) und die Serumaktivität (Faktor IX mit 93%) normale Werte. Die Thrombozyten waren auf 30 000 abgefallen, die Leukozyten auf [illegible] 400 angestiegen mit 62% atypischen Zellen im Differentialblutbild.

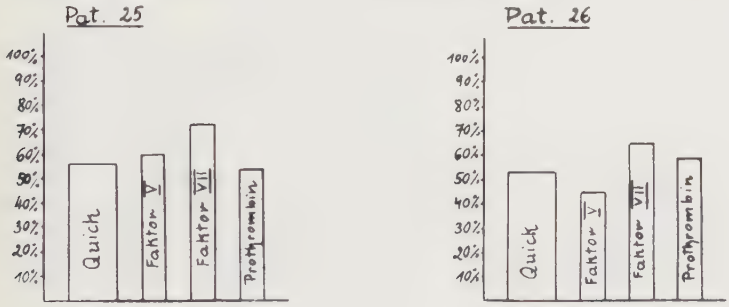
Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:





Patient Nr.25: H. Friedrich, 15 M.
Klinikaufenthalt 19.7.56 - 3.9.56
Das blasse, hochfiebernde Kind zeigte bei der Aufnahme einen Hb-Wert von 34% und 1,68 Mill. Erythrozyten pro cmm. Während die Leukozytenzahl mit 6 000 Zellen pro cmm und das Differentialblutbild unauffällig war, wies das Knochenmarkspunktat atypische, nicht differenzierbare Zellen auf, die eine Leukose wahrscheinlich machten. Bei fehlenden Lymphdrüsenschwellungen und nur mäßig vergrößerter Milz fielen an den unteren Extremitäten petechiale Hautblutungen auf.
Bei der am 25.7.56 durchgeführten Gerinnungsuntersuchung war der Quickwert (56%) erniedrigt, die Aktivität der Faktoren V (60%) und Prothrombin (54%) vermindert, Faktor VII (72%) jedoch normal. Die Thrombozyten konnten zahlenmäßig nicht ermittelt werden. Trotz Bluttransfusionen und Cortisongaben stiegen die Leukozyten auf 130 000 Zellen pro cmm an. Am 3.9.56 trat der Tod durch Kreislaufversagen ein.

Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:

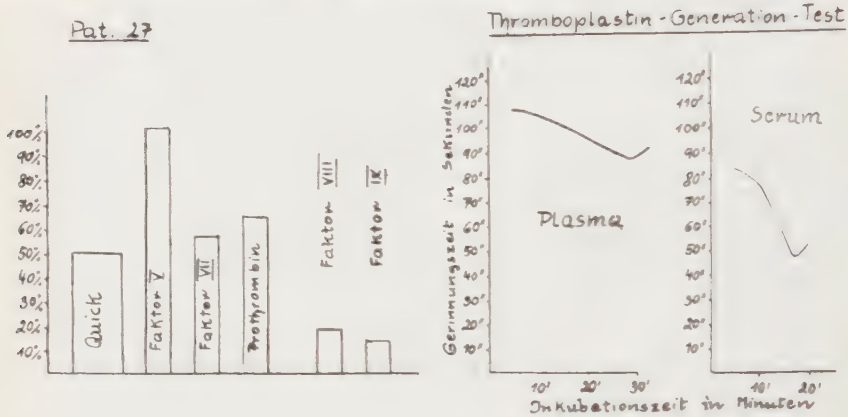


Patient Nr.26: H. Georg, 5 J.
Klinikaufenthalt 21.10.55 - 10.11.55
Das auffallend blasse Kind zeigte bei der Aufnahme einen Hb-Wert von 17%, 1,48 Mill. Erythrozyten pro cmm und 14 600 Leukozyten pro cmm. Da im Differentialblutbild atypische, undifferenzierbare Zellen vorherrschten (95%) und das Sternalpunktat ähnliche Zellelemente aufwies, konnte an der Diagnose einer unreifzelligen Leukose kein Zeifel bestehen. Neben Lymphknotenschwellungen und einer mäßig vergrößerten Leber fiel an der Streckseite des Unterarmes eine große Hautblutung auf.
Bei der am 24.10.55 durchgeführten Gerinnungsuntersuchung war der Quickwert (53%), die Aktivität der Faktoren V (45%) und Prothrombin (59%) erniedrigt, Faktor VII (65%) normal. Es bestand eine Thrombopenie von 84 360. Trotz Bluttransfusionen und Cortisongaben trat unter schweren Blutungen am 10.11.55 der exitus ein.

Patient Nr.27: A. Johannes, 11 J.
Klinikaufenthalt 12.8.57 - 22.10.57
Der mit einer Pleuritis eingewiesene, hochfiebernde Junge zeigte bei der Aufnahme eine extreme Leukozytose von 109 000. Im Differentialblutbild waren 97% mononucleäre, nicht weiter zu differenzierende Zellen erkennbar. Da sich im Pleura- und Knochenmarkspunktat ähnliche Zellelemente fanden, wurde der Verdacht einer unreifzelligen Leukose bestätigt. Neben Lymphdrüsenschwellungen war unter dem linken Rippenbogen ein derber Milztumor tastbar.
Obwohl Haut- und Schleimhautblutungen fehlten, bestimmten wir die

Gerinnungsfaktoren. Der Quickwert ([illegible]), die Aktivität der Faktoren VII ([illegible]) und Prothrombin ([illegible]) zeigte ein pathologisches Verhalten. Faktor V wies einen Normalwert von [illegible] auf. Die Prothrombinkonsumption war mit einem Prothrombingehalt im Serum von [illegible] nach 24 Stunden normal, die Faktor VIII Aktivität mit 13% und die Serumaktivität (Faktor IX) mit [illegible] jedoch erheblich vermindert. Die Thrombozyten betrugen [illegible] Zellen pro cmm. Unter Cortisongaben fielen die Leukozyten innerhalb von acht Tagen auf 5 100 ab.
Am 26.11.57 kontrollierten wir bei dem Jungen, dessen Leukozyten wieder auf 41 300 angestiegen waren, das Verhalten der Gerinnungsfaktoren. Obwohl auch bei dieser Aufnahme weder Haut- noch Schleimhautblutungen bestanden, war der Quickwert ([illegible]), die Aktivität der Faktoren V ([illegible]), VII ([illegible]) und Prothrombin ([illegible]) vermindert, die Prothrombinkonsumption mit einem Serumprothrombingehalt von [illegible]% normal. Faktor VIII zeigte mit [illegible] eine normale Aktivität. Die Serumaktivität (Faktor IX) erwies sich mit [illegible] nur geringgradig vermindert.

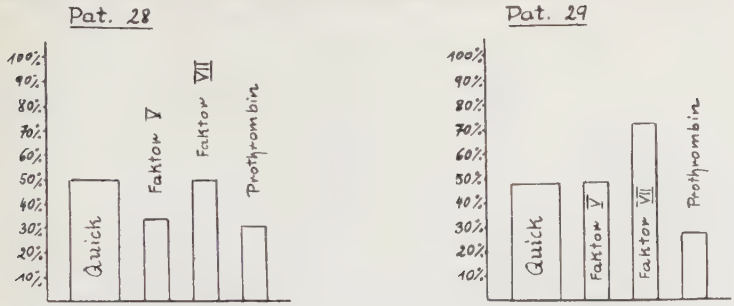
Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Patient Nr.28: F. Klaus-Rainer, 2 M.
Klinikaufenthalt 18.1.56 - 12.2.56

Der unter der Diagnose Dispepsie eingelieferte sehr blasse Säugling zeigte bei der Aufnahme einen Hb-wert von 4,96 g%, 1,96 Mill. Erythrozyten pro cmm und 82 800 Leukozyten pro cmm. Da im Differentialblutbild 84% atypische, mononucleäre Zellen auffielen und im Knochenmarkspunktat ähnliche Zellelemente vorherrschten, konnte an der Diagnose einer unreifzelligen Leukose kein Zweifel bestehen. Die Lymphknoten waren neben einer Leber- und Milzschwellung auffallend vergrößert.
Da vereinzelt Hautblutungen auftraten, wurden am 8.2.56 Gerinnungsbestimmungen durchgeführt. Der Quickwert (50%), die Aktivität der Faktoren V ([illegible]), VII (50%) und Prothrombin ([illegible]) erwies sich als vermindert. Es bestand eine Thrombopenie von 52 400. Trotz Bluttransfusionen und Cortisongaben verschlechterte sich der Zustand des Kindes. Am 12.2.56 trat unter profusen Blutungen der Tod ein.

Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Patient Nr.29: F. Werner, 4 J.
Klinikaufenthalt 6.8.56 - 5.9.56

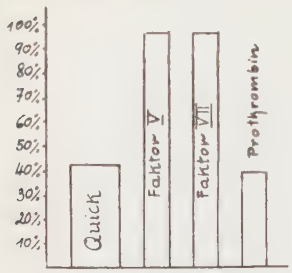
Der mit Lymphdrüsenschwellungen, einem Leber- und Milztumor eingewiesene Junge zeigte bei der Aufnahme einen Hb-Wert von 44%, 2,3 Mill. Erythrozyten pro cmm und eine Leukozytose von 62 300. Im Differentialblutbild herrschten 98% atypische Zellelemente vor. Die Sternalpunktion sicherte die Diagnose einer unreifzelligen Leukose.
Da an beiden Unterschenkeln petechiale Blutungen auftraten, wurden am 8.8.56 Gerinnungsbestimmungen durchgeführt. Der Quickwert zeigte mit 48%, die Aktivität der Faktoren V mit 48% und Prothrombin mit 27% erniedrigte Werte. Faktor VII (72%) und der Prothrombinverbrauch mit einem Prothrombingehalt im Serum von 0% nach 24 Stunden war als normal zu bezeichnen. Es fiel eine Thrombopenie von 39 440 auf. Unter Cortison konnte anfangs eine Remission erzielt werden.

Patient Nr.30: H. Helmut, 12 J.
Klinikaufenthalt 10.1.56 - 26.1.56

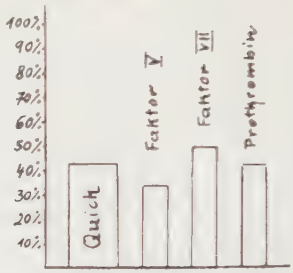
Das mit Drüsenschwellungen und starker Blutungsneigung eingewiesene schwer kranke Kind zeigte bei der Aufnahme einen Hb-Wert von 37%, 2,82 Mill. Erythrozyten pro cmm und eine Leukopenie von 2 800. Im Differentialblutbild fanden sich 59% atypische Zellen, die auch im Sternalpunktat vorherrschten, wodurch der Verdacht einer unreifzelligen Leukose bestätigt wurde. Neben derben Lymphknotenschwellungen, einer deutlich vergrößerten Leber und Milz, wurde das Zustandsbild von einer ausgeprägten hämorrhagischen Diathese in Form von Sugillationen und petechialen Blutungen beherrscht.
Die Prüfung der Gerinnungsfaktoren am 10.1.56 ergab einen verminderten Quickwert von 42%, eine erniedrigte Prothrombinaktivität von 38%, sowie ein pathologisches Verhalten des Prothrombinverbrauchs mit einem Prothrombingehalt im Serum von 34%. Die Aktivitäten der Faktoren V und VII verhielten sich mit Werten von je 96% normal. Es bestand eine hochgradige Thrombopenie von 10 000. Innerhalb von vier Wochen konnte durch Bluttransfusionen und Cortisongaben eine vollständige Remission erzielt werden.

Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:

Pat. 30



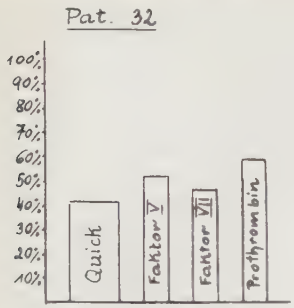
Pat. 31

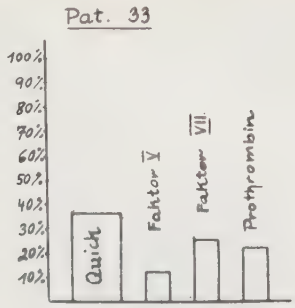


Patient Nr.31: O. Eva-Maria, 8 M.
Klinikaufenthalt 4.10.55 - 8.11.55
Das hochfiebernde, blasse Kind zeigte bei der Aufnahme einen Hb-Wert von 30%, 1,32 Mill. Erythrozyten pro cmm und 120 000 Leukozyten pro cmm. Im Differentialblutbild fanden sich 97% atypische, mononucleäre Zellen. Das Knochenmarkspunktat zeigte ein gleichförmiges, atypisches Bild und bestätigte die Diagnose einer unreifzelligen Leukose. Neben deutlich vergrößerter Leber und Milz fielen Sugillationen an beiden Tibiakanten auf.
Bei der Untersuchung der Gerinnungsfaktoren am 6.10.55 beim noch unbehandelten Kind war der Quickwert (42%) erniedrigt, die Aktivität der Faktoren V (33%), VII (49%) und Prothrombin (41%) vermindert. Die Thrombozyten konnten zahlenmäßig nicht ermittelt werden. Bluttransfusionen und Cortisongaben führten innerhalb vier Wochen zu einer vollständigen Remission.

Patient Nr.32: R. Klaus, 4 J.
Klinikaufenthalt 30.3.55 - 13.4.55
Der mit unklaren Beschwerden eingewiesene Junge zeigte bei der Aufnahme einen Hb-Wert von 68%, 3,68 Mill. Erythrozyten pro cmm und 15 200 Leukozyten pro cmm. Das Differentialblutbild führte mit 14% atypischen Zellen zum Verdacht einer unreifzelligen Leukose, die durch mehrere Blutbildkontrollen und durch Sternalpunktion bestätigt wurde. Bei fehlender Lymphdrüsen-, Leber- und Milzschwellung fielen an beiden Unterschenkeln mehrere Hautblutungen auf.
Auf Grund der hämorrhagischen Diathese wurden am 31.3.55 beim noch nicht anbehandelten Kind Gerinnungsbestimmungen durchgeführt. Der Quickwert war auf 41% erniedrigt, die Aktivität der Faktoren V (52%), VII (46%) und Prothrombin (58%) vermindert. Ein Prothrombingehalt im Serum von 2,6% nach 24 Stunden zeigte einen normalen Prothrombinverbrauch an. Unter Cortison und Bluttransfusionen normalisierte sich das Blutbild.
Der bei einer ambulanten Blutbildkontrolle am 9.5.55 bestimmte Quickwert erwies sich mit 100% als normal. Der Prothrombinverbrauch war mit einem Prothrombingehalt von 3,4% nach 24 Stunden nicht gestört. Obwohl im Verlauf eines Rezidivs erneut schwere Blutungen auftraten, zeigte der am 13.5.55 bestimmte Quickwert mit 84% ein normales Verhalten. Es bestand jedoch eine erhebliche Thrombopenie von 19 400. Das Kind kam unter den Zeichen einer massiven hämorrhagischen Diathese am 15.6.55 ad exitum.

Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:

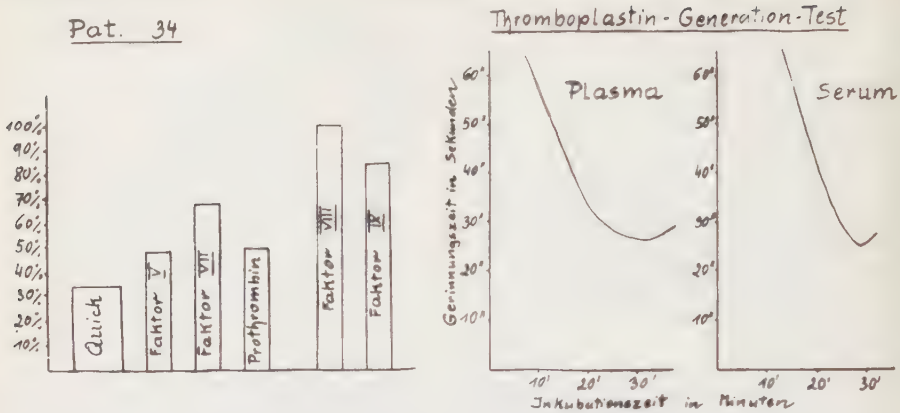




Patient Nr.33: P. Petra, 4 J.
Klinikaufenthalt 1.3.57 - 12.3.57
Das mit hohem Fieber und katarrhalischen Erscheinungen aufgenommene Kind wies einen Hb-Wert von 23%, 1,48 Mill. Erythrozyten pro cmm und eine Leukopenie von 2 700 auf. Im Differentialblutbild fanden sich 86% atypische, mononucleäre Zellen. Die Knochenmarkspunktion bestätigte die Diagnose einer unreifzelligen Leukose. Neben einem beträchtlichen Milztumor fielen im Bereich der unteren Extremitäten kleine Hämatome auf.
Die Untersuchung der Gerinnungsfaktoren am 5.3.57 zeigte einen erniedrigten Quickwert von 36% und eine verminderte Aktivität der Faktoren V (12%), VII (25%) und Prothrombin (22%). Die Thrombozytenzahl konnte nicht ermittelt werden. Trotz Bluttransfusionen und Cortisongaben verschlechterte sich der Zustand des Kindes.

Patient Nr.34: B. Wolfgang, 9 J.
Klinikaufnahme 14.12.57
Der unter Leukämieverdacht eingewiesene Junge zeigte bei der Aufnahme einen Hb-Wert von 35%, 2,12 Mill. Erythrozyten pro cmm und eine Leukopenie von 2 200 mit 76% atypischen, mononucleären Zellen im Differentialblutbild. Da sich im Knochenmarkspunktat die gleichen Zellelemente fanden, konnte an der Diagnose einer unreifzelligen Leukose kein Zweifel bestehen. Bei fehlender Lymphdrüsenschwellung und nur geringgradig vergrößerter Leber und Milz bestand eine hämorrhagische Diathese in Form von Blutungen an Stamm und Extremitäten.
Bei der Untersuchung der Gerinnungsverhältnisse am 16.12.57 war die Heparintoleranzzeit mit 160" verlängert, der Quickwert mit 35% erniedrigt, die Aktivität der Faktoren V (49%) und Prothrombin (50%) vermindert. Normal verhielt sich die Rekalzifizierungszeit mit 100", die Faktor VII Aktivität mit 68%, die Prothrombinkonsumption mit einem Prothrombingehalt im Serum von 0%, sowie die Faktor VIII Aktivität mit 100% und die Serumaktivität (Faktor IX) mit 84%. Thrombozytenwerte konnten nicht ermittelt werden. Mit Bluttransfusionen und Decortingaben versuchte man das Krankheitsbild zu beeinflussen.

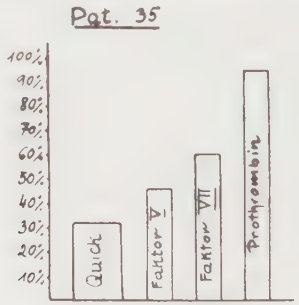
Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Patient Nr.35: H. Wolfgang, 3 J.
Klinikaufenthalt 11.2.57 - 26.2.57

Vor neun Monaten wurde bei dem Jungen eine unreifzellige Leukose festgestellt, die seither unter Decortinmedikation beschwerdefrei geblieben war. Bei der Aufnahme zeigte das Kind einen Hb-Wert von 60%, 3,1 Mill. Erythrozyten pro cmm und 45 900 Leukozyten pro cmm bei 98% atypischen, unreifen Zellen im Differentialblutbild. Neben einer tastbaren Leber- und Milzvergrößerung bestand eine massive hämorrhagische Diathese in Form von Haut- und Schleimhautblutungen.
Bei der Bestimmung der Gerinnungsfaktoren am 12.2.57 war der Quickwert mit 32% und die Faktor V Aktivität mit 46% erniedrigt, der Prothrombinverbrauch mit einem Prothrombingehalt im Serum von 31% nach 24 Stunden als deutlich pathologisch anzusprechen. Ein normales Verhalten zeigte die Aktivität der Faktoren VII (60%) und Prothrombin (94%). Die Thrombozytenzahl betrug 1[illegible] 000 Zellen pro cmm. Der Zustand des Kindes verschlechterte sich trotz Bluttransfusionen und Decortingaben.

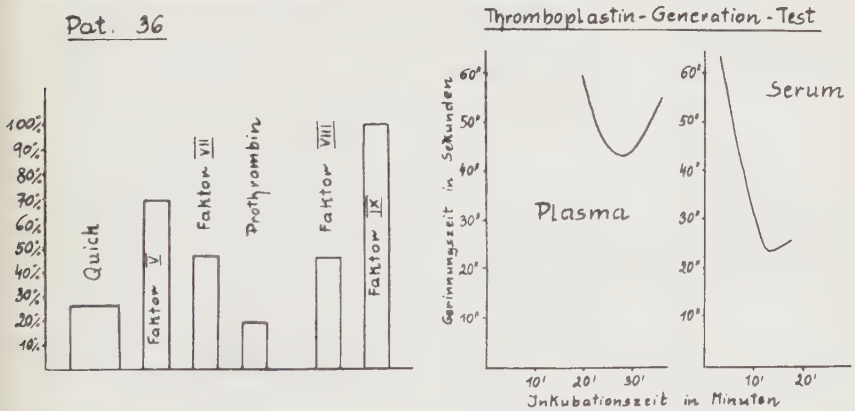
Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Patient Nr.36: G. Rainer, 1 J.
Klinikaufenthalt 27.11.57 - 5.12.57

Das mit unklaren Blutungen eingelieferte Kind zeigte bei der Aufnahme einen Hb-Wert von 63%, 3,8 Mill. Erythrozyten pro cmm und 16 000 Leukozyten pro cmm. Im Differentialblutbild herrschten mit 92% atypische, mononucleäre Zellen mit breitem Plasmasaum vor. Die Knochenmarkspunktion bestätigte die Diagnose einer unreifzelligen Leukose. Auf Grund der schweren hämorrhagischen Diathese in Form ausgedehnter Haut- und Schleimhautblutungen prüften wir am 28.11.57 beim noch unbehandelten Kind das Gerinnungsverhalten. Der Gerinnungseintritt konnte weder bei der Heparintoleranzzeit noch bei der Bestimmung der Rekalzifizierungszeit angegeben werden. Der Quickwert war auf 26% erniedrigt, die Aktivität der Faktoren V (69%), VII (46%) und Prothrombin (19%) vermindert. Die Prothrombinkonsumption fiel mit einem Prothrombingehalt im Serum von 7% pathologisch aus. Die Faktor VIII Aktivität erwies sich mit 45% als erniedrigt, während die Serumaktivität (Faktor IX) mit 100% ein normales Verhalten zeigte. Es bestand eine hochgradige Thrombopenie von 15 000. Trotz Bluttransfusionen und Decortingaben kam das Kind am 5.12.57 ad exitum.

Graphische Darstellung der Gerinnungsfaktoren:



Zusammenfassung der Ergebnisse bei Kindern mit unreifzelliger Leukose.

Bei 21 Kindern mit unreifzelliger Leukose prüften wir das Verhalten der plasmatischen Gerinnungsfaktoren.
Bis auf ein Kind wurde das Krankheitsbild durch zum Teil stärkste Blutungsneigung kompliziert.

Im Gegensatz zum Erwachsenen konnten wir bei der Leukose des Kindes keine Unterschiede im Gerinnungsverhalten bei blutenden und nicht blutenden Patienten finden. Wir sahen Kinder mit schweren Blutungsübeln, bei denen sich die Gerinnungsfaktoren pathologisch und blutende Leukämiker, bei denen sie sich normal verhielten. Bei einem Jungen mit unreifzelliger Leukose war es zu einer Verminderung der

Faktoren jedoch nicht zu Blutungen gekommen.

Besonders die Ermittlung des Quickwerts bestätigte dies. Wir fanden ihn bei 75% der blutenden kindlichen Leukämiker und bei einem Jungen ohne Anzeichen einer hämorrhagischen Diathese erniedrigt. Im Grade des pathologischen Ausfalls unterschied sich der Quickwert bei diesen 15 blutenden Kindern mit durchschnittlich 47% nicht wesentlich von dem nicht blutenden Leukämiker mit einer Erniedrigung von 50%. Zu bemerken wäre, daß er bei noch nicht anbehandelten kindlichen Leukämikern um durchschnittlich 12% niedriger lag als bei bereits anbehandelten. Auffallend war ein völlig normales Verhalten des Quickwerts bei 25% der Kinder mit zum Teil schwersten hämorrhagischen Symptomen.

Wie beim Erwachsenen sahen wir in jedem Fall eines erniedrigten Quickwerts eine Verminderung aller oder zumindest eines der an der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin wesentlich beteiligten Faktoren.
Von den Acceleratoren zeigte Faktor V auch bei der Leukose des Kindes am häufigsten (bei 14 von 20 blutenden Kindern) einen pathologischen Ausfall. Jedoch wiesen sechs blutende Leukämiker und ein Kind ohne hämorrhagische Diathese eine normale Aktivität auf (vgl. Tab.:6).
Von Wichtigkeit schien auch eine verminderte Prothrombinaktivität zu sein. Obwohl der Durchschnittswert bei blutenden kindlichen Leukämikern 62% betrug (vgl. Tab.:4), wiesen 13 Kinder eine beträchtliche Erniedrigung von durchschnittlich 41% auf. Der nicht blutende Junge zeigte mit 64% einen nur geringgradig verminderten Wert.
Nur selten (bei fünf blutenden und einem nicht blutenden Leukämiker) war die Faktor VII Aktivität erniedrigt. Bei 15 Kindern mit schweren Blutungsübeln fanden wir ein normales Verhalten (vgl. Tab.:6).

Die bei vier Kindern ermittelte Heparintoleranzzeit fiel in drei Fällen pathologisch und nur bei einem Kind normal aus. Im Gegensatz zum Erwachsenen sahen wir nur bei zwei Patienten eine Übereinstimmung zwischen verlängerter Heparintoleranzzeit und erniedrigtem Quickwert.
Die Rekalzifizierungszeit erwies sich bei vier Untersuchungen in zwei Fällen als normal, einmal abnorm verlängert und einmal abnorm verkürzt (vgl. Tab.:6).

Einen pathologischen Prothrombinverbrauch fanden wir bei vier von 12 untersuchten kindlichen Leukämikern, wobei wir den erhöhten Prothrombinrückstand im Serum nur bei blutenden Patienten sahen.

Das Verhalten der thromboplastinbildenden Faktoren prüften wir bei sieben Kindern. Nur bei einem bestand keine Blutungsneigung.

Während wir beim Erwachsenen keine Erniedrigung der Faktor VIII Aktivität sahen, war diese bei drei blutenden Kindern auf durchschnittlich 48% vermindert. Bei der gleichen Anzahl mit hämorrhagischer Diathese fanden wir ein normales Verhalten. Ein Kind wies sogar einen Wert von 150% auf, sodaß bei den blutenden kindlichen Leukämikern die Faktor VIII Aktivität mit einem Durchschnittswert von 80% nicht vermindert schien (vgl. Tab.:4). Bei einem nicht blutenden Jungen fiel eine hochgradige Erniedrigung von 18% auf.
Weniger häufig als beim Erwachsenen war die Serumaktivität erniedrigt. Bei zwei Kindern mit Blutungsübeln zeigte Faktor IX ein pathologisches Verhalten (vgl. Tab.:6). In vier Fällen war die Serumaktivität normal, bei drei Leukämikern lag sie zwischen 80 und 100%, bei einem bei 250%. Ein Junge ohne Blutungsübel wies eine Aktivität von nur 13% auf.

Nur bei einem blutenden Kind wurde die Antithrombinaktivität ermittelt. Sie erwies sich mit 23,8" als erhöht.

Die Fibrinogenkonzentration und die fibrinolytische Aktivität konnte bei der Leukose des Kindes nicht ermittelt werden.

Kontrolluntersuchungen:

Bei drei kindlichen Leukämikern kontrollierten wir im Verlauf der Leukose das Gerinnungsverhalten.
Bei einem Kind (Patient Nr.32) zeigte eine zweimalige Kontrolle des Quickwerts einen normalen Ausfall, obzwar dieser bei der Aufnahme deutlich pathologisch war.
Bei einem Jungen (Patient Nr.24) konnten wir ein ähnliches Verhalten bei Faktor VIII feststellen.
Ein Fall dagegen (Patient Nr.27) zeigte bei der Kontrolle einen stärker pathologischen Ausfall des Quickwerts, der Faktor V-, Faktor VII- und Prothrombinaktivität als bei der Aufnahme. Die thromboplastinbildenden Faktoren hatten sich normalisiert.

IV. Diskussion:

Nach allgemeiner Anschauung können Blutungsübel ursächlich durch Störungen 1.) im Plättchenapparat
2.) in der Gefäßfunktion und
3.) im plasmatischen Gerinnungssystem
bedingt sein.
Auf Grund eigener Untersuchungen können wir zu der Frage einer mögli-

chen Bedeutung der Thrombozyten und Gefäßfunktion beim Auftreten von Blutungen im Verlauf der Leukose keine Stellung nehmen. Wie jedoch bereits einleitend erwähnt, liegen in der Literatur Beweise für ein pathologisches Verhalten vor.
Störungen im plasmatischen Gerinnungsgeschehen konnten wir beim erwachsenen Leukämiker und bei der Leukose im Kindesalter mit Sicherheit nachweisen.
Interessant erschien uns die Frage nach einer Abhängigkeit zwischen Erniedrigung der Faktoren und Blutungen.
Beim erwachsenen Leukämiker machten wir die Beobachtung, daß bei Patienten mit manifesten Blutungsübeln in jedem Fall Störungen der plasmatischen Gerinnungsfaktoren vorlagen. Die Untersuchung von Patienten ohne hämorrhagische Diathese zeigte in einigen Fällen normale Gerinnungsverhältnisse, in einigen Fällen eine Erniedrigung gewisser Faktoren.
Beim Kind fanden wir Patienten mit schweren Blutungen, bei denen sich die Gerinnungsfaktoren pathologisch und blutende Leukämiker, bei denen sie sich normal verhielten. Bei einem leukämischen Kind war es zu einer Verminderung der Faktoren, jedoch nicht zu Blutungen gekommen.

In Anbetracht der wesentlichen Unterschiede im Krankheitsbild der Leukose des Erwachsenen und des Kindes halten wir eine getrennte Besprechung des gestörten Gerinnungsverhaltens für zweckmäßig.

Die pathologischen Veränderungen im plasmatischen Gerinnungssystem beim erwachsenen Leukämiker.

Als Zeichen einer gestörten Umwandlung von Prothrombin in Thrombin fanden wir einen erniedrigten Quickwert. Wir sahen ihn bei allen erwachsenen Patienten mit Blutungsübeln vermindert. Diese unsere Beobachtung steht im Gegensatz zu den Erfahrungen von CROIZAT und FAVRE-GILLY (12), SAMAMA und COLOMBANI (43), die nicht in jedem Fall eine Übereinstimmung zwischen bestehender hämorrhagischer Diathese und pathologischem Quickwert feststellten. Bei blutenden, akut myeloischen und chronisch myeloischen Leukämikern lag er im Durchschnitt niedriger (32% und 38%) als bei blutenden Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (Durchschnittswert 55%, vgl. Tab.:3). Wir fanden jedoch im Gegensatz zu den Beobachtungen von OSEPENKAJA (33), SAMAMA und COLOMBANI (43), worüber wir bereits einleitend berichteten, bei den verschiedenen Formen der Leukose des Erwachsenen in der Häufigkeit des pathologischen Ausfalls keine wesentlichen Unterschiede (vgl. Tab.:5). Einen erniedrigten Quick-

wert beobachteten wir auch bei vier erwachsenen Leukämikern ohne hämorrhagische Diathese. Wir konnten somit die Ansicht BRICHTAS und Mitarbeiter (6) bestätigen, daß Gerinnungsstörungen ohne Blutungsneigung bestehen können.

Bemerkenswert erscheint eine Übereinstimmung zwischen verlängerter Heparintoleranzzeit und pathologischem Quickwert (vgl. Tab.:5). Schon ROSENTHAL (41) machte auf eine starke Verlängerung der durch Heparin sensibilisierten Gerinnungszeit bei Leukämikern aufmerksam.

In jedem Fall eines verminderten Quickwerts waren zumindest einer der an der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin wesentlich beteiligten Faktoren erniedrigt. Auch hier stimmten unsere Ergebnisse nicht mit den Untersuchungen von SAMAMA und COLOMBANI (43) überein, die in einigen Fällen einen pathologischen Quickwert bei normaler Faktorenaktivität und umgekehrt erniedrigte Faktoren bei normalen Quickwerten erhalten hatten.
Von den Acceleratoren fanden wir Faktor V in Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen (BRAMBEL (5), STEFANINI (48), MARX (28), DEL BONO und PASERO (13)) am häufigsten pathologisch. Er war bei den einzelnen Leukoseformen gleich oft erniedrigt, im Grade des pathologischen Ausfalls jedoch bei akuter myeloischer Leukose mit 38% am stärksten vermindert (vgl. Tab.:3). Seltener war nach unseren Untersuchungen eine verminderte Faktor VII- und Prothrombinaktivität. Sie zeigte sich bei chronischer lymphatischer und akuter myeloischer Leukose weniger häufig pathologisch als bei chronischer myeloischer Leukämie (vgl. Tab.:5). Die stärkste Erniedrigung fanden wir für Faktor VII bei blutenden Patienten mit akuter myeloischer Leukose (Durchschnittswert 29%), für Prothrombin bei blutenden Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (Durchschnittswert 31%, vgl. Tab.:3). Andererseits machten wir die Beobachtung, daß sowohl Faktor VII und Prothrombin bei einigen Patienten mit Blutungen unvermindert war. In der Literatur liegen Angaben über eine pathologische Faktor VII Aktivität bei chronisch lymphatischen und chronisch myeloischen Leukämikern nur von MARX (29) vor, während von einer Hypoprothrombinämie schon mehrfach gesprochen wurde (THORDARDSON (52), CROIZAT und BLANC (11)). Allerdings ist zu beachten, daß viele Autoren den Prothrombingesamtkomplex und nicht die Aktivität von Prothrombin bestimmten.

Die Aktivität von Antithrombin III, welches nach SEEGERS (46) Thrombin in Metathrombin überführt, war bei 80% der untersuchten erwachsenen Leukämiker erhöht. Die blutenden Patienten wiesen mit durchschnittlich 22" eine längere Antithrombinzeit auf als die nicht blutenden

(Durchschnittswert 17").

Die Rekalzifizierungszeit nach HOWELL fiel nur bei zwei blutenden Leukämikern verlängert aus.

Wir prüften die Aktivität der an der Thromboplastinbildung neben den Plättchen wesentlich beteiligten Faktoren und fanden bei zwei Drittel der erwachsenen Leukämiker eine Verminderung der Serumaktivität auf durchschnittlich 37%. Wir sahen diese pathologischen Werte in gleicher Häufigkeit bei allen Leukoseformen, bei blutenden und vor allem auch bei nicht blutenden Patienten. Nicht blutende, chronisch lymphatische und chronisch myeloische Leukämiker wiesen sogar niedrigere Durchschnittswerte auf, als Patienten der gleichen Leukoseform mit hämorrhagischer Diathese. MARX (29) beobachtete eine Erniedrigung der serumständigen Thrombokinasefaktoren nur bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie. Auf Grund unserer Untersuchungen sind diese pathologischen Veränderungen aber auch bei chronischer lymphatischer und akuter myeloischer Leukose von Bedeutung.

Die Faktor VIII Aktivität war dagegen nicht nur normal, sondern lag bei acht Patienten, besonders bei jenen ohne Blutungszeichen, an der oberen Grenze der Norm. SOULIER (47) deutete 1950 bereits an, daß im Plasma des Leukämikers gerade der Faktor, - er machte keine näheren Angaben - der dem Hämophilen mangle, in normaler Aktivität vorhanden wäre. Nach den Beobachtungen von EISEMAN (15) geben Granulozyten und Monozyten von Leukämikern thromboplastisches Material frei, welches imstande ist den Gerinnungsdefekt des Hämophilen in vitro zu korrigieren.

Ein normales Verhalten zeigte auch der Prothrombinverbrauch. Bei 93% der von uns untersuchten erwachsenen Leukämiker war ein Prothrombingehalt im Serum nach 24 Stunden unter 3% der Beweis einer normalen Prothrombinkonsumption. Unsere Untersuchungen stehen somit im Gegensatz zu den Ergebnissen von SOULIER (47), BASERGA und DE NICOLA (4), CROIZAT und BLANC (11), BRICHTA und Mitarbeiter (6), die Störungen im Prothrombinverbrauch bei Leukämikern fanden. Da wir jedoch bei zwei Drittel der erwachsenen Patienten eine pathologische Serumaktivität beobachteten, stimmen wir nicht mit der Meinung von BASERGA und DE NICOLA (4) überein, daß der Prothrombinkonsumptionstest vorhandene Störungen in der ersten Gerinnungsphase aufdeckt, sondern sind der Ansicht von PERRY (35), daß ein normaler Prothrombinverbrauch Störungen der thromboplastinbildenden Faktoren nicht ausschließt.

Nach Literaturangaben ist ein erniedrigter Fibrinogengehalt in den seltensten Fällen für schwere hämorrhagische Symptome im Verlauf der Leukose verantwortlich zu machen (RISAK (40), CROIZAT und FAVRE-GILLY (12), BARDET (2), GIRAUD und Mitarbeiter (21), PISCIOTTA und SCHULZ (36), COOPERBERG und NEIMAN (10)). Bei unseren Untersuchungen an erwachsenen Leukämikern konnten wir in keinem Fall eine Fibrinogenopenie feststellen. Bei zwei Patienten war die fibrinolytische Aktivität nur geringgradig erhöht, sodaß sie für das vorhandene Blutungsübel nicht mitbestimmend sein konnte. Während wir bei den untersuchten chronisch lymphatischen Leukämikern eine normale Fibrinogenkonzentration fanden, lag sie bei zwei Patienten mit chronischer myeloischer Leukose und bei zwei Fällen von akuter myeloischer Leukämie sogar über dem Normalwert. Da wir diesen erhöhten Fibrinogengehalt auch bei Patienten mit Blutungsübeln sahen, konnten wir die Beobachtungen von CROIZAT und BLANC (11) nicht bestätigen, die bei nicht blutenden Leukämikern zwar höhere Fibrinogenwerte, bei Blutungsübeln jedoch eine Verminderung der Fibrinogenkonzentration angaben. Es wäre zu prüfen, ob nicht trotz eines normalen oder erhöhten Fibrinogengehalts eine qualitative Fibrinogenminderwertigkeit bei Leukosen besteht.

Die pathologischen Veränderungen im plasmatischen Gerinnungssystem bei der Leukose des Kindes.

Wie erwähnt, zeigt der kindliche Leukämiker Unterschiede im plasmatischen Gerinnungsverhalten gegenüber dem Erwachsenen. Bereits FREEMAN (20) fand bei einer Anzahl der von ihm untersuchten Kinder mit akuter Leukose einen normalen Quickwert trotz hämorrhagischer Diathese. Die gleiche Beobachtung konnten wir bei 25% der von uns untersuchten kindlichen Leukämiker mit zum Teil schwersten Blutungsübeln machen. Dagegen zeigte ein Junge ohne Blutungsneigung einen verminderten Quickwert von 50%, der sich im Grade des pathologischen Ausfalls kaum von dem durchschnittlich erniedrigten Wert von 47% bei 15 der blutenden Kinder unterschied. Unseren Untersuchungen zufolge waren demnach im Gegensatz zum Erwachsenen Störungen in der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin beim Kind von Blutungsübeln unabhängig.

Eine verlängerte Heparintoleranzzeit stimmte nur in zwei Fällen mit einem erniedrigten Quickwert überein. Wir konnten sie wie die Rekalzifizierungszeit nur bei vier Kindern bestimmen.

Von den an der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin wesentlich be-

teiligten Faktoren zeigte wie beim Erwachsenen Faktor V auch bei der Leukose des Kindes am häufigsten einen pathologischen Ausfall (vgl. Tab.:6). Von gleicher Bedeutung war beim Kind im Gegensatz zum Erwachsenen eine verminderte Prothrombinaktivität. Bei 13 blutenden und einem nicht blutenden Kind fanden wir sie erniedrigt. Nur selten (bei 5 blutenden und einem nicht blutenden Leukämiker) war die Faktor VII Aktivität vermindert. Bei 15 Kindern mit schweren Blutungsübeln fanden wir ein normales Verhalten.

Bei der Kontrolle des Quickwerts und der Faktoren im Verlauf der Erkrankung sahen wir bei einem Kind entsprechend der Verschlechterung des Zustands eine stärkere Erniedrigung der Gerinnungsfaktoren als bei der Aufnahme. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit der Auffassung von SAMAMA und COLOMBANI (43): Die Bestimmung der Faktoren habe vor allem prognostischen Wert. Ein pathologischer Quickwert zeige ein Rezidiv an und normalisiere sich in der Remission. Im anderen Fall jedoch fanden wir bei wiederholter Kontrolle eine Normalisierung der Gerinnungsfaktoren, obzwar sich das Zustandsbild subjektiv und objektiv bedeutend verschlechtert hatte.

Störungen in der Thromboplastinbildung scheinen beim leukämischen Kind nicht nur wie beim Erwachsenen durch eine verminderte Serumaktivität, sondern auch durch einen erniedrigten Faktor VIII Wert bedingt zu sein (vgl. Tab.:6).
Von sieben Untersuchungen zeigte die Faktor VIII Aktivität bei drei blutenden Kindern eine Erniedrigung auf durchschnittlich 48%. Auffallend war die hochgradige Verminderung auf 18% bei einem nicht blutenden Jungen.
Zwei blutende Kinder zeigten eine pathologische Serumaktivität von durchschnittlich 32%, ein Kind ohne Blutungsübel eine Aktivität von nur 13%. Bei einem Jungen mit schwerem Blutungsübel lag dagegen die Faktor VIII Aktivität bei 150% und die Serumaktivität bei 250%.

Auf Grund unserer Untersuchungen bei Erwachsenen und Kindern mit Leukose möchten wir annehmen, daß einem gestörten plasmatischen Gerinnungssystem eine gewisse Bedeutung beim Auftreten schwerer Blutungen zukommt. Da wir jedoch auch Leukämiker mit pathologischem Gerinnungsverhalten ohne Blutungen sahen, sind sicher noch andere Faktoren für das Auftreten von Hämorrhagien im Verlauf der Leukose mitbestimmend.
Leider besteht bis heute noch keine Übereinstimmung darüber, wie weit eine Erniedrigung bestimmter Faktoren vorhanden sein muß, ehe es zu Blutungen kommt. MAC FARLANE und BIGGS (22) nehmen an, daß Faktor VIII

unter 25% der Norm liegen müßte, wenn Blutungen eintreten sollen. BRINKHOUS und Mitarbeiter (7) nehmen für Prothrombin 5% an. OSGOOD und Mitarbeiter (34) sehen in einer Hypoprothrombinämie von 20% den Grenzwert. Für zahlreiche andere Faktoren ist es noch schwieriger eine kritische Grenze anzugeben. Nach SANFORD (44) genügen 20 mg Fibrinogen zu einer normalen Gerinnung. Sind aber andere Faktoren gleichzeitig vermindert, so kann eine höhere Fibrinogenkonzentration bereits zu Blutungen führen. Wahrscheinlich gilt diese letzte Tatsache für die übrigen Faktoren in gleicher Weise.

V. Zusammenfassung:

In der vorliegenden Arbeit werden nach einer kurzen Darstellung der für die hämorrhagische Diathese im Verlauf der Leukose des Erwachsenen und Kindes in Frage kommenden Ursachen, eigene Untersuchungen an 15 Erwachsenen und 21 Kindern mit Leukose beschrieben. Es wurde die Heparintoleranzzeit, die Rekalzifizierungszeit, der Quickwert, die Aktivität der Faktoren V, VII und Prothrombin bestimmt, der Thromboplastin-Generation-Test durchgeführt, die Prothrombinkonsumption im Serum nach 24 Stunden, die Antithrombinaktivität, die Fibrinogenkonzentration und die fibrinolytische Aktivität ermittelt.

A) Bei Erwachsenen mit chronischer lymphatischer Leukämie, Lymphoretikulose, chronischer myeloischer und akuter myeloischer Leukose fanden wir bei allen Patienten mit Blutungsübeln pathologische Veränderungen bestimmter Gerinnungsfaktoren. Störungen im plasmatischen Gerinnungssystem zeigten auch einige nicht blutende Leukämiker, jedoch war bei ihnen das Ausmaß der Veränderungen viel geringer.

Der Quickwert war bei allen blutenden und vier nicht blutenden Leukämikern vermindert. In der Häufigkeit des pathologischen Ausfalls zeigte er bei den verschiedenen Leukoseformen keine Unterschiede, erwies sich jedoch bei akuter und chronischer myeloischer Leukose deutlich niedriger als bei chronischer lymphatischer Leukämie. Bemerkenswert war eine Übereinstimmung zwischen pathologischem Quickwert und verlängerter Heparintoleranzzeit. Die Rekalzifizierungszeit fiel nur bei zwei Patienten verlängert aus.
In jedem Fall eines erniedrigten Quickwerts sahen wir eine Verminderung der Acceleratorfaktoren. Die Faktor V Aktivität war am häufigsten vermindert. Seltener zeigte sich die Faktor VII- und

die Prothrombinaktivität erniedrigt.
Bei 80% der untersuchten erwachsenen Leukämiker mit und ohne Blutungsneigung war die Antithrombinaktivität erhöht.
Dagegen konnten wir bei 14 von 15 untersuchten erwachsenen Leukämikern einen normalen Prothrombinverbrauch im Serum nach 24 Stunden beobachten.
Die Faktor VIII Aktivität erwies sich nicht nur als normal, sondern lag bei 8 Patienten an der oberen Grenze der Norm.
Bemerkenswert war jedoch eine Verminderung der Serumaktivität (Faktor IX) bei blutenden und nicht blutenden erwachsenen Leukämikern auf durchschnittlich 37%.
Bei keinem der untersuchten Erwachsenen stellten wir eine Fibrinogenopenie fest. Bei vier Patienten mit myeloischer Leukose lag die Fibrinogenkonzentration sogar über dem normalen Durchschnittswert. Die fibrinolytische Aktivität war nur bei zwei blutenden Leukämikern geringgradig erhöht.

B) Bei <u>Kindern</u> mit unreifzelliger Leukose sahen wir Patienten mit schweren Blutungen, bei denen sich die Gerinnungsfaktoren pathologisch und blutende Leukämiker, bei denen sie sich normal verhielten. Bei einem Jungen war es zu einer Verminderung der Faktoren, jedoch nicht zu Blutungen gekommen.

Der Quickwert lag bei 75% der blutenden kindlichen Leukämiker und einem Jungen ohne hämorrhagische Diathese erniedrigt. 25% der Kinder zeigten trotz schwerer Blutungen ein normales Verhalten des Quickwerts.
Die Faktor V- und die Prothrombinaktivität war häufig, die Faktor VII Aktivität nur selten erniedrigt.
Nur bei vier von 12 untersuchten kindlichen Leukämikern fand sich im Serum nach 24 Stunden ein pathologischer Prothrombinrückstand.
Die Faktor VIII Aktivität fiel bei blutenden kindlichen Leukämikern in gleicher Häufigkeit normal und pathologisch aus. Eine hochgradige Erniedrigung zeigte ein nicht blutender Junge.
Die Serumaktivität (Faktor IX) war bei einem Drittel der untersuchten blutenden Kinder erniedrigt, bei zwei Drittel normal.
Ein Junge ohne Blutungsneigung wies eine hochgradig verminderte Serumaktivität auf.

VI. Tabellen

Tabelle 1: Verhalten wichtiger Gerinnungsfaktoren bei Leukosen an Erwachsenen

Pat Nr.	Pat. Name	Alter i.J. u. Geschl.	Erkrankung	Anbehandelt	Blutung	Hep. tol.zt i.sec.	Howell zeit i.sec.	Quick in %	Faktoren in % V	VII	Pro-throm.	Pthght i.Ser. in %	Faktor VIII in %	Serum-aktiv. in %	Anti-thr.zt i.sec.	Fibrinogen in mg % Ausggs wert	Wert n.24 h	Abfall n.24 h	Ab-fall in %	Thrombo-zyten	Leuko-zyten
1	D.T.	54 w	chron.lymph. Leukämie	nein	nein	135	100	100	90	86	100	1	71	40	19,5	236,5	216,2	20,25	8	150 000	59 400
2	F.P.	69 w	chron.lymph. Leukämie	ja	nein	135	90	100	90	100	100	0	126	100	17,0	205,7	181,2	24,4	11	104 000	46 000
3	M.E.	69 w	chron.lymph. Leukämie	ja	nein	140	110	68	67	82	66	1,6	130	35	18,0	-	-	-	-	134 000	35 800
4	W.G.	61 m	chron.lymph. Leukämie	ja	ja	265	130	65	62	94	74	0	80	90	23,5	174,7	148,0	26,7	15	108 000	8 800
5	G.M.	75 m	chron.lymph. Leukämie	ja	ja	195	115	46	45	48	43	0	120	42	19,5	-	-	-	-	80 000	64 000
6	Sch.H.	60 m	Lympho-retikulose	ja	nein	225	95	56	63	61	100	0	120	100	15,0	-	-	-	-	30 000	1 800
7	T.E.	47 w	chron. myel. Leukämie	ja	nein	120	105	100	100	100	100	3	125	44	18,0	-	-	-	-	96 000	60 000
8	M.H.	30 m	chron. myel. Leukämie	ja	nein	135	105	100	100	100	100	1,6	130	41	17,5	205,7	174,0	31,7	15	83 000	76 200
9	W.M.	58 w	chron. myel. Leukämie	ja	nein	166	95	42	56	52	37	3,2	110	42	17,3	494,5	447,6	46,8	9	136 000	105 200
10	H.A.	48 w	chron. myel. Leukämie	ja	ja	160	100	41	81	53	30	1,3	87	100	21,6	-	-	-	-	-	144 000
11	B.R.	60 w	chron. myel. Leukämie	ja	ja	150	100	36	44	37	32	2,5	110	31	20,0	407,0	260,0	147,0	38	160 000	-
12	M.E.	38 m	akute myel. Leukamie	ja	nein	135	105	78	70	86	88	2	93	100	16,2	-	-	-	-	-	2 000
13	N.A.	52 w	akute myel. Leukamie	ja	nein	180	90	68	40	86	100	1	100	39	16,0	364,5	298,5	66,0	18	-	18 800
14	B.E.	32 w	akute myel. Leukamie	ja	ja	190	113	46	64	32	100	1	65	41	14,8	653,7	427,6	226,1	35	-	-
15	St.R.	26 w	akute myel. Leukämie	ja	ja	255	140	19,5	12	26	18,5	19	70	22	35,5	188,2	135,7	52,5	28	26 000	53 000

Tabelle 2: Verhalten wichtiger Gerinnungsfaktoren bei Leukose im Kindesalter

Pat Nr.	Name	Alter i.J. u. Ge[illegible]	Erkrankung	Anbe-han-delt	Blu-tung	Hep. tol.zt i.sec.	Howell zeit i.sec.	Quick in %	Faktoren in % V	VII	Pro-throm.	Pthght i.Ser. in %	Faktor VIII in %	Serum-aktiv. in %	Anti-thr.zt i.sec.	Fibrinogen in mg % Ausggs wert	Wert n.24 h	Abfall n.24 h	Ab-fall in %	Thrombo-zyten	Leuko-zyten
16	B.R.	[illegible]	unreifzellige Leukose	nein	ja	-	-	100	100	100	96	16				-	-	-	-	30 960	39 000
17	F.S.	11 m	unreifzellige Leukose	ja	ja	205	105	100	100	85	93	0	88	42	23,8	-	-	-	-	120 000	3 600
18	K.S.	8 m	unreifzellige Leukose	ja	ja	130	35	100	100	100	100	keine Retrakt.	150	225	-	-	-	-	-	-	20 400
19	L.M.	3 w	unreifzellige Leukose	ja	ja	-	-	90	80	100	90	1,9	-	-	-	-	-	-	-	42 000	19 600
20	F.W.	6 m	unreifzellige Leukose	ja	ja	-	-	73	75	90	80	-	52	22	-	-	-	-	-	44 640	1 100
21	S.G.	11 m	unreifzellige Leukose	ja	ja	-	-	66	44	100	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	46 200
22	D.K.	11/12 m	unreifzellige Leukose	ja	ja	-	-	64	55	84	94	2,2	-	-	-	-	-	-	-	113 000	4 200
23	P.R.	8 w	unreifzellige Leukose	ja	ja	-	-	58	50	86	60	1,8	-	-	-	-	-	-	-	131 200	143 000
24	G.G.	5 m	unreifzellige Leukose	ja	ja	-	-	57	58	80	34	-	48	100	-	-	-	-	-	150 000	7 300
			Kontrolle			-	-	-	-	-	-	-	100	93	-	-	-	-	-	30 000	21 300
25	H.F.	15/12 m	unreifzellige Leukose	ja	ja	-	-	56	60	72	54	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6 000
26	H.G.	5 m	unreifzellige Leukose	ja	ja	-	-	53	45	65	59	-	-	-	-	-	-	-	-	84 360	14 600
27	A.J.	11 m	unreifzellige Leukose	ja	nein	-	-	50	100	56	64	2,7	18	13	-	-	-	-	-	126 400	5 100
			Kontrolle			-	-	43	63	53	46	0	85	60	-	-	-	-	-	-	41 300
28	F.K.	2/12 m	unreifzellige Leukose	ja	ja	-	-	50	34	50	31	-	-	[illegible]	-	-	-	-	-	[illegible] 400	82 800
29	F.W.	4 m	unreifzellige Leukose	nein	ja	-	-	48	48	72	27	0	-	-	-	-	-	-	-	39 440	62 300
30	H.H.	12 m	unreifzellige Leukose	nein	ja	-	-	42	96	96	38	34	-	-	-	-	-	-	-	10 000	2 800
31	O.E.	8/12 w	unreifzellige Leukose	nein	ja	-	-	42	33	49	41	-	-	-	-	-	-	-	-	-	120 000
32	R.K.	4 m	unreifzellige Leukose	nein	ja	-	-	41	52	46	58	2,6	-	-	-	-	-	-	-	-	15 200
			Kontrolle			-	-	100	-	-	-	3,4	-	-	-	-	-	-	-	-	30 200
			Kontrolle			-	-	84	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	24 600
33	P.P.	4 w	unreifzellige Leukose	ja	ja	-	-	36	12	35	22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 700
34	B.W.	9 m	unreifzellige Leukose	ja	ja	160	100	35	49	68	50	0	100	84	-	-	-	-	-	-	2 200
35	H.W.	3 m	unreifzellige Leukose	ja	ja	-	-	32	46	60	94	31	-	-	-	-	-	-	-	151 000	45 900
36	G.R.	1 m	unreifzellige Leukose	nein	ja	abnorm verlängert		26	69	46	19	7	45	100	-	-	-	-	-	15 000	16 000

Tabelle 3: Durchschnittswerte wichtiger Gerinnungsfaktoren bei Leukosen an Erwachsenen

Art der Erkrankung	Blutung	Zahl der Pat.	Hep. tol.zt. i.sec.	Howell zeit i.sec.	Quick in %	Faktoren in %			Pthght i.Ser. in %	Faktor VIII in %	Serum-aktiv. in %	Anti-thr.zt i.sec.	Fibrinogen in mg %			Ab-fall in %
						V	VII	Pro-throm.					Ausgg wert	Wert n.24 h	Abfall n.24 h	
chron. lymph. Leukämie	nicht blutend	3	136	100	89	82	89	88	0,8	109	58	18	221,1	198,7	22,3	9,5
	blutend	2	230	122	55	53	71	58	0	100	66	21	174,7	148	26,7	15
Lymphoretikulose	nicht blutend	1	325	95	56	63	61	100	0	120	100	15	-	-	-	-
	blutend	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
chron. myel. Leukämie	nicht blutend	3	140	101	80	85	84	79	2,5	122	42	17	350,1	310,8	39,3	12
	blutend	2	155	100	38	62	45	31	1,9	98	65	20,8	407	260	147	38
akute myel. Leukämie	nicht blutend	2	155	97	73	55	86	94	1,5	96	69	16,1	364,5	298,5	66	18
	blutend	2	205	126	32	38	29	59	10	67	31	25	421	281,6	139,3	31,5

Tabelle 4: Durchschnittswerte wichtiger Gerinnungsfaktoren bei Leukose im Kindesalter

Art der Erkrankung	Blutung	Zahl der Pat.	Hep. tol.zt i.sec.	Howell zeit i.sec.	Quick in %	Faktoren in %			Pthght i.Ser. in %	Faktor VIII in %	Serum-aktiv. in %	Anti-thr.zt i.sec.	Fibrinogen in mg %			Ab-fall in %
						V	VII	Pro-throm.					Ausgg wert	Wert n.24 h	Abfall n.24 h	
unreifzellige Leukose	nicht blutend	1	-	-	50	100	56	64	2,7	18	13	-	-	-	-	-
	blutend	20	165	80	58	60	73	62	8,7	80	95	23,8	-	-	-	-

Tabelle 5: Gegenüberstellung von normalem und pathologischem Gerinnungsverhalten bei Leukosen an Erwachsenen

Art der Erkrankung	Blutung	Zahl der Pat.	Anbehandelt		Heparintoleranzzeit		Rekalzifizierungszeit		Quick		Faktoren						Prothght im Serum nach 24 h		Faktor VIII		Serumaktivität		Antithrombinaktivität		Fibrinogengehalt		fibrinolytische Aktivität	
											V		VII		Prothrombin													
			nein	ja	normal	path	normal	path	normal	path	normal	path	normal	path	normal	path	normal	path	normal	path	normal	path	normal	path	normal	erhöht	normal	erhöht
chron. lymph. Leukämie	nicht blutend	3	1	2	2	1	3	-	2	1	2	1	3	-	2	1	3	-	3	-	1	2	-	3	2	-	2	-
	blutend	2	-	2	-	2	1	1	-	2	-	2	1	1	1	1	2	-	2	-	1	1	-	2	1	-	1	-
Lymphoretikulose	nicht blutend	1	-	1	-	1	1	-	-	1	-	1	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-	-
	blutend	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
chron. myel. Leukämie	nicht blutend	3	-	3	2	1	3	-	2	1	2	1	2	1	2	1	3	-	3	-	-	3	-	3	1	1	2	-
	blutend	2	-	2	-	2	2	-	-	2	1	1	-	2	-	2	2	-	2	-	1	1	-	2	-	1	-	1
akute myel. Leukämie	nicht blutend	2	-	2	1	1	2	-	1	1	1	1	2	-	2	-	2	-	2	-	1	1	1	1	-	1	1	-
	blutend	2	-	2	-	2	1	1	-	2	-	2	-	2	1	1	1	1	1	1	-	2	1	1	1	1	1	1
		15	1	14	5	10	13	2	5	10	6	9	9	6	9	6	14	1	14	1	5	10	3	12	5	4	7	2

Tabelle 6: Gegenüberstellung von normalem und pathologischem Gerinnungsverhalten bei Leukose im Kindesalter

Art der Erkrankung	Blutung	Zahl der Pat.	Anbehandelt		Heparintoleranzzeit		Rekalzifizierungszeit		Quick		Faktoren						Prothght im Serum nach 24 h		Faktor VIII		Serumaktivität		Antithrombinaktivität		Fibrinogengehalt		fibrinolytische Aktivität	
											V		VII		Prothrombin													
			nein	ja	normal	path	normal	path	normal	path	normal	path	normal	path	normal	path	normal	path	normal	path	normal	path	normal	path	normal	erhöht	normal	erhöht
unreifzellige Leukose	nicht blutend	1	-	1	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	-	1	1	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-
	blutend	20	6	14	1	3	2	2	5	15	6	14	15	5	8	12	7	4	7	3	4	3	-	1	-	-	-	-
		21	6	15	1	3	2	2	5	16	7	14	15	6	8	13	8	4	7	4	4	3	-	1	-	-	-	-

Herrn Professor Dr. J.STRÖDER, Direktor der Universitäts-Kinderklinik, danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Professor Dr. W.KÜNZER darf ich an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Themas und die mir jederzeit gewährte großzügige Unterstützung herzlich danken.

Den Herren

Professor Dr. E.WOLLHEIM, Direktor der Medizinischen Universitäts-Klinik Würzburg,

Professor Dr. H.FRANKE, Direktor der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Würzburg,

Privat-Dozent Dr. R.SCHWAB, Chefarzt der Medizinischen Abteilung des Juliusspitals Würzburg,

Dr.Dr. F.WEGENER, Chefarzt der Medizinischen Abteilung des Missionsärztlichen Institutes Würzburg,

sage ich Dank für die liebenswürdige Überlassung der erwachsenen Patienten.

VII. Literaturverzeichnis:

1 ASTRUP, T. and DARLING, S.: Antithrombin and heparin. Acta physiol. Scandinav. 5: 13 (1943)

2 BARDET, C.: Le syndrome hémorragique des leucoses aigues. Thèse, Lyon 1950

3 BARNARD, R.D.: Heparinemia in blood dyscrasias. J.A.M.A. 136: 573 (1948)

4 BASERGA, A., DE NICOLA, P.: Über den Verwertungsgrad des Prothrombins bei hämorrhagischen Diathesen. Schweiz. med. Wschr. 79: 801-803 (1949)

5 BRAMBEL, C.E.: The so-called Prothrombin Tests. Blood Clotting and Allied Problems. Third Conference of J.Macey Foundation 1950, p.135

6 BRICHTA, G., KÜHBÖCK, J. und REIMER, E.E.: Prothrombinverbrauch und Bromsulfaleintest bei Blutkrankheiten. Dtsch. Arch. klin. Med. 203: 312-318 (1956)

7 BRINKHOUS und Mitarbeiter: zit. nach KOCH, F.: Blutungsübel bei Neugeborenen. Klin. Wschr. 34: 174-180 (1956)

8 CHENEY, G.: J.A.M.A. 112, 1082 (1940) zit. nach DEL BONO, N. e PASERO, G. siehe 13

9 CHEVALLIER, P.: Les hémorragies des leucémies myéloides. Bull. Acad. Nat. Méd. (Paris) Sér. 3: 137, 528-533 (1953)

10 COOPERBERG, A.A., and NEIMAN, G.M.A.: Fibrinogenopenia and Fibrinolysis in Acute Myelogenous Leukemia. Ann. Int. Med. 42: 706 (1955)

11 CROIZAT, P. et BLANC, R.: Variations comparées de la Fibrinémie, de la Prothrombinémie et de la Consommation de Prothrombine dans un certain Nombre d'états pathologiques avec ou sans Hémorragies. Sang 23: 44-54 (1952)

12 CROIZAT, P., et FAVRE-GILLY, J.: Les aspects du syndrome hémorragique des leucémies. Sang 20: 417-421 (194

13 DEL BONO, N. e PASERO, G.: La Sindrome Emorragica Delle Leucemie. Ist. Pat. Spec. Med., Univ. Pisa, Italy. Quad. Coagulazione 2 (1954)

14 DE NICOLA, P., MAZZA, G.F.: Laboratorio 4: 501 (1949) zit. nach DEL BONO, N. e PASERO, G. siehe 13

15 EISEMAN, G. and STEFANINI, M.: Thromboplastic Activity of Leukemic White Cells. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 86: 763-765 (1954)

16 FARBER, S. and KLEIN, E.: The Nature and Control of Bleeding in Acute Leukemia and other Thrombocytopenic States. Ann. Paediatr. Fenn. vol.3, Fasc.3: 348-362 (1957)

17 FORKNER, C.E.: Leukemia and Allied Disorders. New York, 1938, The Macmillan Co.

18 FREEMAN, G.: The anticoagulant effect of bacterial polysaccharides in normal and thrombocytopenic plasma of leukemia. Blood 7: 235 (1952)

19 FREEMAN, G., and BUCKLEY, E.S.: Serum Polysaccharides and Fever in Thrombocytopenic Bleeding of Leukemia. Blood 9: 586-594 (1954)

20 FREEMAN, G., and HYDE, J.S.: Roles of Prothrombin Activity, Heparin-Protamine Titer and Platelet Concentration in Bleeding of Leukemia. Blood 7: 311-325 (1952)

21 GIRAUD, G., CAZAL, P., LATOUR, H., IZARN, P., LEVY, A., BARJOU, P., et RIBSTEIN, M.: Syndrome hémorragique mortel par fibrinolyse aigue au cours d'une leucose myéloide. Sang 25: 628-633 (1954)

22 MAC FARLANE, R.G., et BIGGS, R.: Sang 26: 181 (1955) zit. nach KOCH, F.: Blutungsübel bei Neugeborenen. Klin. Wschr. 34: 174-180 (1956)

23 MARBET, R. und WINTERSTEIN, A.: Gerinnungsbestimmungen S.11 (1953) Hoffmann-La Roche, Werksverlag.

24 MARBET, R. und WINTERSTEIN, A.: Der Heparintoleranztest. 25.8.1953 Hoffmann-La Roche, Werksverlag.

25 MARBET, R. und WINTERSTEIN, A.: Faktor VII (Proconvertin) 21.4.1954 Hoffmann-La Roche, Werksverlag.

26 MARBET, R. und WINTERSTEIN, A.: Faktor V (Proaccelerin) 2.9.1954 Hoffmann-La Roche, Werksverlag.

27 MARTIN, H. und ROKA, L.: Ztschr. Vitamin-, Hormon- und Fermentforschung IV Heft 5:32 (1951) zit. nach MARX, R. siehe 29

28 MARX, R.: Über die Bedeutung verminderten Acceleratorpotentials der Thrombinogenese im Blut für das Entstehen von Hämorrhagien. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 58: 582-590 (1952)

29 MARX, R.: Therapieprobleme der hämorrhagischen Diathesen bei Hämoblastosen. Blut 1: 43-56 (1955)

30 MINOT, G.R., and BUCKMAN, T.E.: The Blood Platelets in the Leukemias. Am. J. M. Sc. 169: 477-485 (1925)

31 MINOT, C.R. e DENNY, G.P.: Arch. Int. Med. 17: 101 (1916) zit. nach DEL BONO, N. e PASERO, G. siehe 13

32 OPITZ, H. und WEICKER, H.: Die Krankheiten des Blutes und der Blutbildungsstätten. Im Lehrbuch der Pädiatrie von OPITZ und DE RUDDER, S. 423. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.

33 OSECENSKAJA, G.V.: Über das Prothrombinbildungsvermögen der Leber bei Leukämien. Klin. Med. 28: 91 (1950)

34 OSGOOD und Mitarbeiter: Arch. Int. Med. 94: 956 (1954) zit. nach KOCH, F.: Blutungsübel bei Neugeborenen. Klin. Wschr. 34: 174-180 (1956)

35 PERRY, S.: Coagulation Defects in Leukemia. J. Lab. and Clin. Med. 50: 229-241 (1957)

36 PISCIOTTA, A.V. and SCHULZ, E.J.: Fibrinolytic Purpura in Acute Leukemia. Am. J. Med. 19: 824 (1955)

37 QUAISER, K.: Das Thrombozytenbild bei akuten Leukosen im Kindesalter und seine Beeinflussung durch moderne Therapeutica. Neue österr. Zeitschr. f. Kinderheilkunde 1: 255-266 (1956)

38 QUICK, A.J.: The Physiology and Pathology of Hemostasis. London, Henry Kimpton 1951, p. 91

39 QUICK, A.J., STANLEY-BROWN, M., and BANCOROFT, F.W.: A Study of the Coagulation Defect in Hemophilia and in Jaundice. Amer. J. Med. Sci. 190: 501 (1935)

40 RISAK, E.: Die Fibrinopenie. Ztschr. f. klin. Med. 123: 605 (1935)

41 ROSENTHAL, R.L.: Blood coagulation in leukemia and polycythemia: value of the heparin clotting time and clot retraction rate. J. Lab. and Clin. Med. 34: 1321-1335 (1949)

42 SALOMONSEN, L.: Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Blutungsübel. Im Lehrbuch der Pädiatrie von FANCONI und WALLGREN, S. 334-335. Verlag Benno Schwabe & Co., Basel/Stuttgart 1956.

43 SAMAMA, M. et COLOMBANI, J.: Le temps de Quick et ses facteurs au cours des leucoses. Sang 27: 304-314 (1956)

44 SANFORD, H.N.: Brennemann's practice of pediatrics, Bd.III, S.15 (1948) zit. nach KOCH, F.: Blutungsübel bei Neugeborenen. Klin. Wschr. 34: 174-180 (1956)

45 SCANLON, G.H., BRINKHOUS, K.M., WARNER, E.D., SMITH, H.P., FLYNN, J.E.: J.A.M.A. 112: 1898 (1939) zit. nach DEL BONO, N. e PASERO, G. siehe 13

46 SEEGERS, W.H., JOHNSON, J.F., and FELL, C.: An Antithrombin Reaction Related to Prothrombin Activation. Amer. J. Physiol. 176: 97-103 (1954)

47 SOULIER, J.P., et DAUSSET, J.: Les troubles de la crase sanguine dans les leucémies aigues. Étude biologique et thérapeutique. Sang 21: 602-609 (1950)

48 STEFANINI, M.: Activity of Plasma Labile Factor in Disease. Lancet 1: 606-610 (1951)

49 STEFANINI, M., and DAMESHEK, W.: The Hemorrhagic Disorders, New York, 1955, Grune & Stratton, Inc.

50 STRÄßLE, R. und WINTERSTEIN, A.: Fibrinogenmangelkrankheiten. XII. Mitteilung über Probleme der Blutgerinnung. Blut 2: 42-47 (1956)

51 STRÖDER, J. und KÜNZER, W.: Gerinnungsstudien bei Kindern. IV. Mitteilung. Fibrinogen und Fibrinolyse im Nabelschnurblut. Ann. paediat. 188: 207-214 (1957)

52 THORDARDSON, O.: Hypoprothrombinämie bei myeloischer Leukose. Klin. Wschr. 20: 671-672 (1941)

53 VOLKERT, M. and HERTEL, E.: Antithrombin content of blood in leucoses and other diseases. Ugesk. f. laeger. 105: 782 (1943)

54 WINTERSTEIN, A., MARBET, R. und STRÄßLE, R.: Vorschlag für einen modifizierten Thromboplastin-Generation-Test und eines für die Humantherapie geeigneten Präparates von antihämophilem Globulin. Wissenschaftliche Ausstellung auf dem 5. Europäischen Hämatologenkongreß Freiburg vom 20.-24.9. 1955. Hoffmann-La Roche, Werksverlag.

Lebenslauf

Am 14. Februar 1932 wurde ich als Tochter des Bilanzbuchhalters Alois HOFFMANN und seiner Ehefrau Hermine, geb. Wagner in Brünn geboren. Nach vier Klassen Volksschule trat ich 1942 in die Oberschule für Mädchen in Brünn ein. Im April 1945 mußte ich aus Brünn flüchten. Ab November 1946 besuchte ich die Oberrealschule für Jungen in Cham, Oberpfalz, an der ich am 17. Juli 1951 das Abitur bestand. Im Wintersemester 1951/52 begann ich das Studium der Medizin an der Philosophisch-theologischen Hochschule in Regensburg, wo ich nach vier Semestern das Physikum ablegte. In den folgenden zwei Semestern studierte ich an der Universität Würzburg, im Wintersemester 1954/55 an der Universität Wien. Im Sommersemester setzte ich mein Studium an der Universität Würzburg fort und bestand hier im September 1957 das ärztliche Staatsexamen. Seit 1. März 1958 bin ich als Medizinalassistent an der Neurologischen Universitätsklinik tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Ingrid Hoffmann

RUDOLF BAEHR WÜRZBURG ARNDSTR. 13